

FEBRE E INFLAMAÇÃO

FEVER AND INFLAMMATION

Júlio C. Voltarelli

Docente. Departamento de Clínica Médica (Disciplina de Imunologia Clínica) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

VOLTARELLI JC. Febre e inflamação. *Medicina, Ribeirão Preto*, v. 27, n. 1/2, p. 7-48, jan./jun. 1994.

RESUMO: Esta revisão é dividida em três partes. Na primeira, a febre é integrada ao conjunto de eventos da resposta inflamatória, particularmente da reação da fase aguda, desde que a maioria dos pirogênios (endógenos e exógenos) estimulam ambas as respostas. São discutidos seus mecanismos patogênicos e regulatórios, seus efeitos benéficos e nocivos, concluindo com uma análise crítica da avaliação laboratorial da atividade inflamatória em doenças humanas. Na segunda parte, a fisiopatologia e o significado clínico de situações selecionadas de aumento de temperatura corporal são considerados. Assim, as inúmeras variáveis envolvidas na definição de estado febril são discutidas, bem como o valor cada vez mais limitado das curvas térmicas, e a problemática da febre como manifestação isolada ou predominante (febre de origem indeterminada) é subdividida em suas circunstâncias de ocorrência (clássica, hospitalar, neutropênica e associada ao HIV). A abordagem da febre com erupção cutânea é sistematizada, assim como a fisiopatologia e o diagnóstico da síndrome da fadiga crônica, das febres benignas, da insuficiência orgânica múltipla e das síndromes clínicas associadas à hipertermia. Finalmente, em vista das novas informações disponíveis sobre a participação das várias citocinas e de outros mediadores na patogênese e função protetora da febre e sobre o mecanismo de ação dos antitérmicos, são apresentados alguns critérios para auxiliar o clínico a indicar e selecionar a terapia antipirética para febre e hipertermia.

UNITERMOS: Febre. Resposta Inflamatória. Reação de Fase Aguda. Febre de Origem Indeterminada. Antipiréticos.

A evolução exponencial das ciências médicas e da disponibilidade de novos recursos diagnósticos e terapêuticos tornou insuficientes, e muitas vezes obsoletos, os conhecimentos semiológicos clássicos e complicou, sobremaneira, a missão cardinal do médico de dispensar o melhor atendimento disponível ao seu paciente.

Há dez anos, publicamos, nesta mesma Revista, revisão de cunho didático sobre a patogênese, fisiopatologia e significado clínico da febre (Voltarelli & Falcão, 1984). Este conjunto de conhecimentos, embora válidos em seus princípios e úteis como guia introdutório, não são suficientes atualmente para o médico avaliar e conduzir os casos de febre que se apre-

sentam em situação ambulatorial ou hospitalar. Naquela época, já se reconhecia a resposta febril como parte integrante da reação inflamatória aguda, sendo mediada predominantemente por uma citocina, a interleucina-1 (IL-1), de efeitos múltiplos sobre vários tecidos. Do mesmo modo, era reconhecida a participação da febre nos mecanismos protetores do organismo contra infecções e neoplasias, questionando-se, portanto, o uso rotineiro de antitérmicos em qualquer elevação da temperatura corporal. Neste período de dez anos, houve um enorme progresso no entendimento dos mecanismos bioquímicos envolvidos na reação inflamatória e na resposta febril, principalmente na participação de outros mediadores além da IL-1 e nas

suas interações neuroendócrinas. Além disto, surgiram novas condições clínicas associadas a febre, como a AIDS e as síndromes da fadiga crônica e da liberação de citocinas, e a terapêutica sintomática da febre continuou a ser avaliada criticamente à luz de novos conhecimentos farmacológicos e imunológicos. Estes avanços constituem o objetivo desta revisão, que persiste em seu objetivo didático e seu enfoque clínico e não pretende repetir o conteúdo do artigo anterior.

1. A RESPOSTA DE FASE AGUDA

Todos os organismos vivos, desde os procariontes até o Homem, possuem mecanismos adaptativos para responder a estímulos agressivos no sentido de manter o equilíbrio homeostático. Nos vertebrados, esta resposta inclui uma série de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas coletivamente denominadas **inflamação**. Na maioria das vezes, os mediadores inflamatórios (produtos de leucócitos e plaquetas ativados, do metabolismo do ácido araquidônico-prostaglandinas e leucotrienos-e das cascatas da coagulação e do complemento) agem localmente no sentido de restringir as conseqüências e a extensão do dano tecidual. Neste caso, o processo inflamatório tem apenas repercussões locais (numa tendinite ou uma foliculite, por exemplo) ou passa completamente despercebido (como em microtraumatismos de pele ou mucosas) (Figura 1A).

Em condições em que esta capacidade homeostática local é superada, ou pela magnitude do estímulo agressor ou pela insuficiência dos mecanismos reguladores, a resposta inflamatória extravasa os limites do seu microambiente e pode se manifestar de modo sistêmico em todo o organismo (Figura 1B) ou ainda, dependendo da quantidade de citocinas liberadas, pode ter conseqüências ca-

tastróficas, na forma de choque circulatório grave. (Figura 1C)⁽¹⁾.

Em 1930, foi descrita no soro de pacientes com infecções agudas uma proteína que precipitava o polissacarídeo C da cápsula do pneumococo (a proteína C-reativa ou PCR) e em 1941 foi introduzido o termo “fase aguda” para descrever as alterações séricas observadas nestes pacientes (4, 5, 6, 54). Atualmente se sabe que, além das infecções, muitas outras formas de injúria tecidual, como trauma, isquemia, neoplasias e hipersensibilidade, desencadeiam alterações na concentração de várias proteínas plasmáticas, conhecidas como “proteínas de fase aguda” (PFAg). Elas constituem apenas uma parte da “reação ou resposta de fase aguda” (RFAg) que inclui febre, leucocitose e anormalidades metabólicas que produzem variada manifestação clínica e laboratorial (vide Seções 2 e 4). Como mostra a Tabela I, na resposta inflamatória as várias PFAg exibem diferentes alterações na sua concentração sérica (muito ou

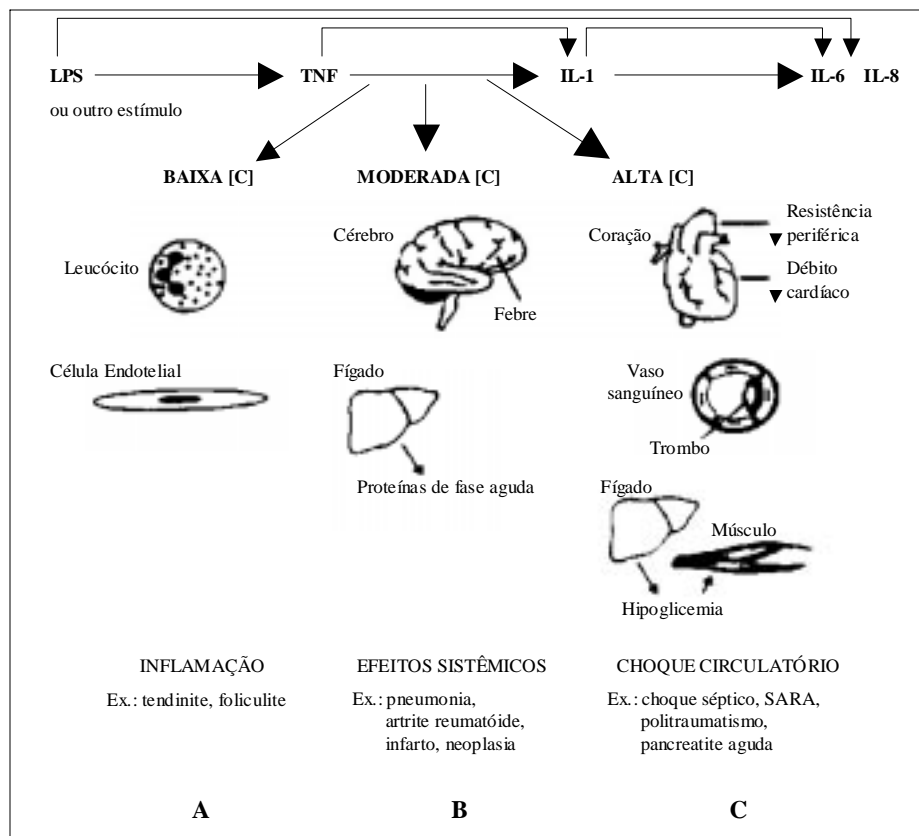


Figura 1 - Diferentes conseqüências clínicas do processo inflamatório, induzido por endotoxina bacteriana (LPS) ou outros estímulos, dependendo das concentrações ([C]) de citocinas liberadas no sítio da inflamação. As citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e IL-8 podem ser estimuladas via TNF (setas grossas superiores) ou diretamente pelo estímulo desenhado (setas finas superiores). Adaptada da ref. 1.

pouco aumentada, ou mesmo diminuída) e diversas propriedades biológicas, discutidas na Secção 2. Já na Tabela II, mostra-se que a magnitude, mas não a natureza, da resposta de fase aguda, medida pela concentração da PCR, depende do estímulo desencadeante. Quando este é autolimitado ou controlado por tratamento, a inflamação é inibida e as PFAg retornam ao normal em dias ou semanas, podendo, de outra maneira, persistir ou recidivar, levando a um padrão de “RFAg crônica”, como ocorre em neoplasias, colagenoses e infecções crônicas^(5, 6, 54).

1.1. Mecanismos moleculares da reação de fase aguda

Independentemente da natureza do estímulo desencadeante, as células ativadas do sistema fagocítico mononuclear (monócitos circulantes e macrófagos teciduais) iniciam a cascata de eventos da RFAg, secretando, em uma etapa inicial, citocinas da família da IL-1 e TNF (fator de necrose tumoral) (Figura 2). Estas moléculas têm ação pleiotrópica, tanto a nível local como sistêmico. Localmente, agem sobre células da matriz ou estroma tecidual, principalmente fi-

TABELA I - PROTEÍNAS DE FASE AGUDA HUMANAS E SUA POSSÍVEL FUNÇÃO BIOLÓGICA.

PROTEÍNA	FUNÇÃO BIOLÓGICA
<p>Concentração bastante aumentada (100 a 1000 x)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteína C-reativa - Amilóide sérico A (SAA) - α1-glicoproteína ácida 	<p>Ativação do C, opsonização, fagocitose, citotoxicidade Amiloidose, inibição de HDL e da imunidade celular Transporte de proteínas</p>
<p>Concentração moderadamente aumentada (1,5 a 4x)</p> <ul style="list-style-type: none"> - C3 do complemento - Ceruloplasmina - Fibrinogênio - α1-antiquimiotripsina - Haptoglobina - Amilóide sérico P (SAP) - Fibronectina - Cininogênio plasmático 	<p>Opsonização, anafilatoxina Inativação de radicais livres Coagulação Antiprotease, inibição de IL-1 Transporte de hemoglobina Inibição da proteólise do amilóide Adesão celular Precursor das cininas, pró-inflamatório</p>
<p>Concentração diminuída</p> <ul style="list-style-type: none"> - Albumina - Pré-albumina - Transferrina 	<p>Transporte de proteínas Transporte de T3 e T4 Transporte de ferro</p>

HDL: lipoproteína de alta densidade. Adaptada das ref. 4, 5, 17, 47, 48, 54.

TABELA II: GRAUS DE ELEVAÇÃO DA PROTEÍNA C-REATIVA EM DIFERENTES CONDIÇÕES

NORMAL OU INSIGNIFICANTE (< 1 mg/dl)	MODERADA (1-10 mg/dl)	PROEMINENTE (>10 mg/dl)
Exercício intenso	Infarto do miocárdio	Infecção bacteriana aguda
Resfriado comum	Neoplasia	Queimadura ou trauma extenso
Gravidez	Pancreatite	Vasculite sistêmica
Gengivite	Infecção de mucosas (bronquite, cistite)	
Convulsão		
AVC	Colagenose	
Angina		

AVC: acidente vascular cerebral. Adaptada da ref. 5.

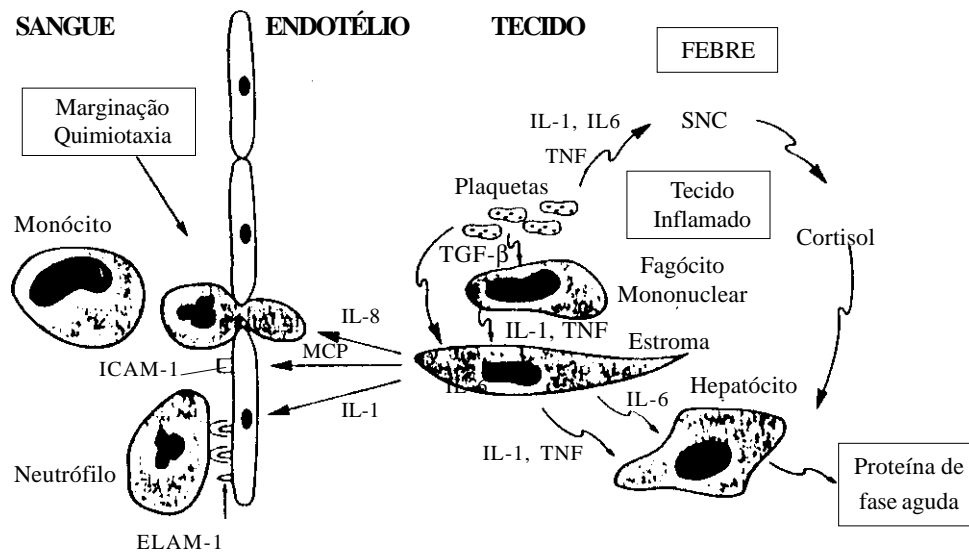


Figura 2 - Mecanismo molecular da resposta de fase aguda. No foco inflamatório, macrófagos (fagócitos mononucleares) liberam inicialmente duas citocinas (IL-1 e TNF) que agem sobre o estroma e endotélio adjacentes estimulando outras citocinas e iniciando o acúmulo de células inflamatórias com o auxílio do TGF- β produzido pelas plaquetas. As respostas hepática e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, incluindo a febre, são ativadas por um segundo conjunto de citocinas (IL-1, IL-6, TNF, IL-8 e outras). Abreviaturas na legenda da Tabela III. Traduzida da ref. 6.

broblastos e células endoteliais, causando a liberação de um segundo conjunto de citocinas que incluem, além dos próprios IL-1 e TNF, também IL-6 e IL-8 e as proteínas inflamatória (MIP-1) e quimiotática (MCP) de macrófago. Esta última proteína, juntamente com IL-1, IL-8 e TGF- β , atrai para o foco inflamatório monócitos e neutrófilos, os quais, por sua vez, secretam um terceiro conjunto de citocinas, incluindo o TNF e outros fatores quimiotáticos, que retroalimentam o processo inflamatório. O endotélio vascular desempenha papel central na comunicação entre o sítio inflamatório e os leucócitos circulantes, tanto pela expressão de moléculas de adesão (das famílias de ICAM e ELAM), que facilitam a migração tecidual de monócitos e neutrófilos, como pela modificação do tônus vascular mediado por metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxane e leucotrienos), pelo óxido nítrico e pelas cininas, causando vasodilatação (eritema), aumento da permeabilidade vascular (edema) e hipotensão arterial. A outra manifestação cardinal da inflamação, a dor, é mediada, além das prostaglandinas, pela bradicinina, um nona-peptídeo liberado pelo sistema cininogênio (também uma PFAg)-cinina, que também participa da ativação da cascata da coagulação^(6, 47, 48) (Tabela III).

O fígado é o alvo principal dos mediadores inflamatórios sistêmicos, suprindo os metabólitos essenciais para a resposta de estresse e os componentes necessários para a defesa de primeira linha no sítio de

inflamação, restringindo os limites da lesão tecidual, clareando agentes agressores e auxiliando no reparo celular. Através de seus receptores específicos, o hepatócito responde a quatro tipos de mediadores da resposta inflamatória⁽⁶⁾: **1) Citocinas do tipo IL-1** (IL-1 α , IL-1 β , TNF α , TNF β) que estimulam a produção hepática da proteína C-reativa (PCR), do componente C3 do complemento, haptoglobina, amiloide sérico A (SAA) e aglicoproteína ácida, constituindo as PFAg do tipo 1; **2) citocinas do tipo IL-6** (IL-6, IL-11, fator inibitório de leucemia (LIF), oncostatina M (OSM) e fator neurotrófico ciliar (CNTF), que estimulam, pelo receptor gp130, a maioria das PFAg do tipo 1 e, mais especificamente, o fibrinogênio, haptoglobina e as antiproteases α 1-antiquimiotripsina, α 1-antitripsina, α 2-macroglobulina e a ceruloplasmina, constituindo as PFAg do tipo 2⁽²⁾; **3) glicocorticóides**: agem sinergisticamente com as citocinas do tipo IL-1 e IL-6 estimulando a produção de algumas PFAg, principalmente a a glicoproteína ácida. Entretanto, **a ação mais importante dos glicocorticóides na RFAg é a de inibir a produção de citocinas pelos macrófagos e células endoteliais**, impedindo que sua ativação continuada tenha conseqüências lesivas aos tecidos; **4) fatores de crescimento**: juntamente com os glicocorticóides, estes hormônios, como a insulina, os fatores de crescimento do hepatócito (HGF) e do fibroblasto (FGF) e o fator de crescimento transformante (TGF- β) modulam a resposta hepática

às linfocinas. A insulina, por exemplo, inibe a ação das citocinas do tipo IL-1 e IL-6 sobre os genes das PFAg, o mesmo acontecendo com o TGF- β em relação à IL-1. Além dos glicocorticóides e dos fatores de crescimento, vários outros componentes da cascata inflamatória possuem função inibitória, entre eles os antagonistas de receptores (para IL-1 e TNF) e, principalmente, as citocinas do tipo Th2 (vide Seção 2.4.), que antagonizam a produção e as ações fisiológicas das citocinas do tipo IL-1 e IL-6. Deste modo, parece que as citocinas do tipo Th2 (IL-4 e IL-10 principalmente) liberadas no sítio inflamatório, em conjunto com os glicocorticóides produzidos pela estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, são suficientes para regular o término da RFAg. De fato, a IL-10, por exemplo, protege camundongos dos efeitos letais do choque endotóxico⁽⁶⁾ e a corticoesterona é necessária para a sobrevivência de ratos ao choque hemorrágico.

A Tabela III apresenta os mediadores dos principais fenômenos inflamatórios locais e sistêmicos, com suas respectivas manifestações clínicas e laboratoriais.

2. Funções fisiológicas e patológicas da reação de fase aguda

A complexidade e multiplicidade dos eventos biológicos associados à RFAg dificultam sobremaneira a dissecção de seus efeitos protetores e agressores, os quais são, em sua grande maioria, ainda desconhecidos. Avanços recentes permitiram classificar estes efeitos da RFAg em três categorias distintas^(4,5,6,47,48).

2.1. Ação biológica direta das PFAg

Coletivamente, as PFAg agem, na sua maioria, como anti-proteases, fatores coagulantes ou cicatrizantes, com ação protetora contra a destruição tecidual associada à inflamação⁽²⁾ (Tabela I). Recentemente, verificou-se também que certas PFAg como a PCR e a antitripsina podem controlar retroativamente a função das citocinas indutoras da RFAg, estimulando, por exemplo, a síntese do inibidor solúvel de IL-1, o IL-1 RA⁽⁵¹⁾. Algumas das PFAg podem ter efeitos patológicos quando produzidas cronicamente, como veremos a seguir⁽⁴⁸⁾.

TABELA III: CARACTERÍSTICAS DOS FENÔMENOS INFLAMATÓRIOS LOCAIS E SISTÊMICOS

TIPO DE RESPOSTA	MEDIADORES	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS
Respostas Locais		
Aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação	Aminas vasoativas, cininas, PAF, LTD4, C5a	Edema, eritema, calor local
Sensibilização das terminações sensitivas	PG, bradicinina, histamina, serotonina	Dor, hiperalgesia
Ativação endotelial	IL-1, IL-8, MCP, LTB4, ICAM, ELAM, TNF, C5a	Quimiotaxia, fagocitose, coagulação, extravasamento capilar
Respostas Sistêmicas		
Estimulação hepática das PFAg	IL-1, IL-6, TNF, IL-11, OSM, LIF	↑ complemento, fibrinogênio e VHS, ↓ albumina
Liberação de PMN da medula óssea	G-CSF, GM-CSF, IL-3	Leucocitose
Estimulação hipotalâmica	IL-1, IL-6, TNF, IL-8, MIP -1, PG	Febre e hipercortisolismo
Estimulação do sistema imune	IL-1, IL-6	Maior eficiência da resposta de linfócitos T e B

PAF: fator ativador de plaquetas, LTD4: leucotrieno D4, MCP: proteína quimiotática derivada de macrófago, ICAM: molécula intercelular de adesão, ELAM: molécula de adesão leucocítica-endotelial, TNF: fator de necrose tumoral, OSM: oncostatina M, LIF: fator inibidor de leucemia, G-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos, GM-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, MIP -1: proteína inflamatória de macrófago-1, PG : prostaglandina, VHS : velocidade de hemossedimentação. Modificada da ref. 47.

A PCR, que se eleva rápida e precocemente na reação inflamatória aguda, parece contribuir para a resposta inespecífica de defesa anti-infecciosa através de múltiplos mecanismos. Sua capacidade de ligação com vários componentes celulares (fosfocolina, presente na parede bacteriana, substâncias nucleares e fibronectina, proteína da matriz do tecido conjuntivo) e com a membrana de neutrófilos e monócitos estimula muitas atividades biológicas ligadas a inflamação, como a ativação do complemento, opsonização, quimiotaxia, fagocitose, produção de radicais livres e citotoxicidade. A PCR parece ligar-se também a linfócitos e plaquetas, ativando a citotoxicidade mediada por estas células e inibindo a atividade do PAF (“platelet activating factor”)⁽⁵⁴⁾. Por outro lado, outro grupo de PFAg, o SAA e SAP (amilóides séricos A e P) de cinética semelhante à PCR, podem trazer conseqüências lesivas, principalmente na inflamação crônica. Nesta condição, a deposição de fibrilas amilóides A (produto de proteólise do SAA) em órgãos como o fígado, baço e rim pode causar amiloidose com conseqüências até fatais. Do mesmo modo, a deposição de amilóide P, derivado do SAP, tem efeito acelerador em amiloidoses primárias e secundárias pela sua capacidade de inibir enzimas proteolíticas que degradam as fibrilas amilóides. Além disto, a associação entre SAA e HDL (lipoproteína de alta densidade) poderia diminuir a capacidade da HDL de transportar colesterol e explicar a maior mortalidade por doenças cardiovasculares em afecções inflamatórias crônicas como a artrite reumatóide⁽⁴⁸⁾. Por outro lado, várias citocinas pró-inflamatórias provocam hipertrigliceridemia, particularmente da fração VLDL (“very low density lipoproteins”), que pode ter um efeito benéfico neutralizando endotoxinas e vírus⁽²¹⁾.

2.2. Papel da febre nas defesas orgânicas

Nos últimos 15 anos, inúmeros estudos têm demonstrado que pequenas elevações da temperatura corporal, semelhantes às observadas durante a resposta febril, potenciam a defesa do organismo contra agentes infecciosos e células neoplásicas. Muitos destes estudos foram realizados em animais inferiores, invertebrados ou vertebrados poiquilotermos. Em vertebrados homeotermos, demonstrou-se a ação da febre nas seguintes funções da resposta imune (revisto em ^{25, 26, 41}):

a) aceleração da quimiotaxia de neutrófilos e da secreção de substâncias antibacterianas (peróxidos, superóxidos, lisozima e lactoferrina);

b) aumento da produção e das ações antiviral e antitumoral dos interferons;

c) estimulação das fases de reconhecimento e sensibilização da resposta imunológica, resultando em uma interação mais eficiente entre macrófago e linfócito T e maior proliferação destes últimos. As fases efetoras da resposta imune, como a citotoxicidade de linfócitos T e NK, são inalteradas ou mesmo deprimidas pelo aumento de temperatura;

d) diminuição da disponibilidade de ferro, a qual limita a proliferação bacteriana e de alguns tumores. Este fenômeno é causado pela hipotransferrinemia da RFAG, pelo aumento da afinidade do Fe pela lactoferrina intracelular e pela menor produção de proteínas quelantes de ferro pelas bactérias.

Recentemente, demonstrou-se também que a febre e alguns estímulos inflamatórios estimulam a produção de uma família de proteínas conhecidas como proteínas do choque térmico (“heat shock proteins”, HSP), presentes em toda a escala animal e exibindo amplas interações com o sistema imunológico específico e inespecífico. Entre estas, destaca-se a proteção conferida pelas HSP às células expostas à própria hipertermia e a mediadores inflamatórios lesivos, como os radicais livres oxidantes e o TNF⁽³⁹⁾. Pelo menos uma destas proteínas, a HSP70, parece funcionar como um verdadeiro termômetro celular, regulando a produção de outras HSP e, indiretamente, desencadeando mecanismos de termoproteção⁽¹⁰⁾. Deste modo, as HSP constituem uma classe peculiar de proteínas de fase aguda intracelulares com propriedades antioxidantes e sua síntese na resposta inflamatória poderia explicar, pelo menos em parte, o valor adaptativo da febre.

2.3. Ações patológicas dos pirogênios endógenos

A maioria das ações benéficas da febre sobre as defesas orgânicas, mencionadas acima, são mediadas indiretamente por citocinas de efeito pirogênico secretadas na RFAG, principalmente IL-1 e TNF. Entretanto, estas e outras citocinas, aliadas a substâncias pró-inflamatórias como as prostaglandinas, produzem várias manifestações adversas, tanto na fase aguda como na fase crônica da reação inflamatória (Tabela IV). Muitas destas manifestações (sonolência, astenia, mialgia, lombalgia, artralgia, cefaléia e anorexia) constituem apenas sintomas desconfortáveis da reação febril aguda, sem grandes conseqüências patológicas. Por outro lado, em estados febris de longa duração,

como na AIDS e em várias outras doenças crônicas, as ações metabólicas dos pirogênicos podem ter significativa morbidade, causando desnutrição, osteoporose, anemia da doença crônica e fibrose em tecidos inflamados^(9, 13-17, 20, 36). Além disto, um episódio único de febre (> 37,8 °C) no primeiro trimestre da gestação duplica o risco de malformações do tubo neural no feto⁽²⁰⁾.

O mecanismo patogênico destas alterações é multifatorial e incompletamente desvendado (Tabela IV). A anemia da doença crônica, por exemplo, pode ser atribuída à inibição central da eritropoese mediada pelo TNF e à hipotransferrinemia induzida pela reação de fase aguda hepática, enquanto a fibrose associada à inflamação crônica pode ser decorrente da estimulação da síntese de colágeno e da proliferação fibroblástica. A caquexia observada em neoplasias e outras condições inflamatórias crônicas resulta da combinação entre anorexia, diminuição da síntese de albumina, miólise/lipólise, hipoglicemia e anemia⁽⁴⁹⁾, cada um destes distúrbios sendo mediado por um conjunto de citocinas, com participação variável das prostaglandinas (Tabela IV). Nem sempre é possível atribuir-se uma propriedade biológica a uma citocina individualmente, devido à complexa rede de interações entre elas. O TNF e a IL-1, por exemplo, induzem não só sua própria secreção como a de IL-6 e IL-8, as quais poderiam mediar ações biológicas inicialmente atribuídas àquelas citocinas. A administração terapêutica de IL-2, por exemplo, produz febre através da secreção de TNF, pois a IL-2 por si não tem propriedades pirogênicas^(14, 58), o mesmo ocorrendo com o GM-CSF. De modo geral, a IL-1 e o TNF têm propriedades superponíveis, pirogênicas e pró-inflamatórias e a IL-6 é a mais potente indutora de proteínas de fase aguda e a que melhor se correlaciona com a magnitude da febre e com a gravidade de doenças infecciosas (Secção 3). Por outro lado, ela inibe as ações inflamatórias da IL-1 e do TNF, pois é secretada por linfócitos do tipo Th2 (Secção 2.4). Os IFN, por sua vez, inibem as atividades osteoclástica e fibroblástica da IL-1 e parecem ter papel pirogênico e pró-inflamatório predominantemente em infecções virais e doenças auto-imunes (Secção 4).

2.4. RFAG em doenças parasitárias

Em modelos animais de infecções parasitárias, a produção de PFAG tem mostrado efeitos contraditórios, seja protegendo o hospedeiro (como a PCR na malária do rato), seja contribuindo para a evasão do

parasita, quando este incorpora a PFAG em sua membrana e elude a resposta imunológica (em *Trychomonas*, *Leishmania* e *T.cruzi*). Há poucos estudos de RFAG em parasitoses humanas; na malária, por exemplo, não há correlação entre as alterações das PFAG e a evolução clínica, medida pela magnitude e duração da febre e da parasitemia e pela gravidade da doença. Na esquistossomose humana, ao contrário da murina, não ocorre aumento das PFAG no período de formação de granulomas hepáticos. Entre as parasitoses intestinais, a ancilostomíase induz, provavelmente, o maior estímulo para a produção de PFAG, enquanto infecções intestinais por giárdia e por *Hymenolepis* produzem os maiores graus de hipalbuminemia em crianças, o que se correlacionou com retardo de desenvolvimento. As citocinas participantes da RFAG induzida por parasitas estão sendo extensivamente estudadas, mas não emergiu ainda um quadro coerente de seu perfil e suas interações nas várias doenças. O TNF e a IL-1 por exemplo, estão elevados na malária, tripanossomíase e leishmaniose, o IFN- γ na doença de Chagas e a IL-6 na malária^(47, 52).

TABELA IV: MANIFESTAÇÕES CLÍNICO-LABORATORIAIS MEDIADAS PELOS PIROGÊNICOS ENDÓGENOS CLÁSSICOS

MANIFESTAÇÕES	IL-1	TNF	IL-6	IFN
Febre**	++	++	+	+
Sonolência	++	++	-	++
Anorexia*	++	++	-	-
Mialgias, atralgias**	++	++	-	++
Miólise e lipólise*	++	++	+	-
Hipoglicemia	++	++	++	-
Reabsorção óssea*	++	++	+	-
Anemia	+	++	-	-
Leucocitose*	++	-	++	-
Proteínas de fase aguda	+	+	++	-
Hipergamaglobulinemia	+	+	++	-
Extravasamento capilar*	+	++	-	+
Choque circulatório*	+	++	-	-
Fibrose	++	++	-	-

* efeitos mediados total** ou parcialmente* por prostaglandinas e, portanto, inibidos por anti-inflamatórios não-esteroidais.

Baseados em estudos com clones de linfócitos T murinos, foi proposta uma dicotomia no padrão de secreção de linfocinas pelas células T auxiliares (Th), em que um precursor Thp (apenas produtor de IL-2) se diferenciaria em células Th0, de características mistas, e estas, em subpopulações Th1 ou Th2⁽⁴⁰⁾ (Tabela V). Os fatores que determinam esta diferenciação não são completamente conhecidos, mas incluem o tempo de estimulação (curto para Th0 e longo para Th1 ou 2), o microambiente em que ocorre (macrófagos do fígado apresentam antígenos para células Th1 e não para Th2, IL-4 e IL-10 inibem o desenvolvimento de clones Th 1 enquanto IFN- γ inibe Th2 e IL-12 estimula Th1) e, presumivelmente, o estímulo desencadeante. As células Th1 produziram um grupo de citocinas (IL-2, TNF- β , IFN- γ) com propriedades pró-inflamatórias e de estímulo à imunidade celular e, portanto, com efeito protetor nas infecções intracelulares, entre as quais se incluem a maioria das parasitoses. Por outro lado, as citocinas do tipo Th2 (IL-4, IL-5,

IL-6, IL-10), além de controlar as do tipo Th1, estimulariam a produção de anticorpos e teriam uma ação até facilitadora no desenvolvimento das infecções intracelulares. A limitação desta generalização é demonstrada, por exemplo, pelo papel patogênico do TNF, uma linfocina Th1, e não da IL-6 (Th2), na malária cerebral, pela indução de RFAg protetora pelo IL-1 e IL-6 ainda na malária⁽⁵²⁾ e pela possibilidade da ativação de células Th1 desencadearem reações inflamatórias auto-imunes⁽⁴⁰⁾. De qualquer modo, o alcance prático destes novos conhecimentos, mesmo que incipientes, pode ser apreciado pelo sucesso terapêutico da administração de IFN- γ em pacientes com calazar⁽³⁾ ou com micobacterioses disseminadas⁽²²⁾ resistentes à quimioterapia tradicional. Experiências como estas deverão se multiplicar em futuro próximo para várias outras doenças infecciosas, auto-imunes ou alérgicas⁽⁴⁰⁾, que poderão ser tratáveis com citocinas, seus inibidores e, eventualmente, com PFAg.

TABELA V: DICOTOMIA FUNCIONAL DE SUBPOPULAÇÕES DE LINFÓCITOS T AUXILIARES

CITOCINA	TH0	RESPOSTA TH1	TH2	CÉLULAS-FONTE	CÉLULAS-ALVO	FUNÇÕES PRINCIPAIS
IL-2	+	+	-	Th	T, B, NK	proliferação, ativação
IFN- γ	++	++	-	Th, Tc, NK	NK, M, End	ativação
TNF- α	NT	++	+	M, Ta, NK	PMN, End	inflamação sistêmica
TNF- β	NT	++	-	Ta	PMN, End, NK	inflamação local
GM-CSF	+	++	+	M, Ta, End	p (hematop) PMN, M	x e diferenciação ativação
IL-12	NT	++	-	M	NK, T	ativação, diferenciação
IL-3	++	++	++	Th	p (hematop)	x multipotencial
IL-4	++	-	++	Th, mast	M B	↓ ativação produção de Igs, IgE
IL-5	++	-	++	Th	B, Eos	proliferação, ativação
IL-6	NT	-	++	M, End	B	proliferação
IL-10	++	-	++	Th	M B	↓ produção de citocinas, ativação
IL-13	NT	-	++	Th	M, B	igual à IL-4
TGF- β	NT	-	++	T, M, PL	T, M	↓ x e ativação, quimiotaxia

TNF: fator de necrose tumoral, GM-CSF: fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos, Th: T helper, Tc: T citotóxico, NK: "natural killer", Ta: T ativado, M: macrófago, End: endotelial, PMN: polimorfonuclear neutrófilo, p(hematop): precursor hematopoético, Eos: eosinófilo, mast: mastócito, x: proliferação, TGF- β : fator de crescimento transformante, PL: plaquetas NT: não testado. Adaptada das ref. 1, 36 e 40.

3. AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Independentemente de sua função protetora ou lesiva, a medida da concentração sérica das PFAg é largamente utilizada em clínica para detecção e monitoramento da resposta inflamatória^(4, 5, 17, 54). Nesta, o comportamento das diversas PFAg mostra-se bastante heterogêneo: algumas, como a ceruloplasmina e componentes do complemento, aumentam apenas 50% de sua concentração sérica, outras como o fibrinogênio e a haptoglobina aumentam 2 a 4 vezes, enquanto outras ainda, como a PCR e o SAA aumentam centenas a milhares de vezes (Tabela I). Por outro lado, algumas proteínas, como a albumina e a transferrina, diminuem sua concentração na RFAg, enquanto as imunoglobulinas só aumentam após algumas semanas de processo inflamatório. Baseado neste comportamento, **a PCR é a mais utilizada universalmente, ao lado da velocidade de hemossedimentação (VHS) para a quantificação clínica da RFAg.** A VHS detecta, indiretamente, o aumento de algumas PFAg, principalmente o fibrinogênio, que neutralizam a carga elétrica externa da membrana das hemácias, facilitando seu empilhamento e sua sedimentação. Apesar de ser um teste rápido e barato, a VHS sofre influência de vários fatores extra-inflamatórios como a idade, o hematócrito e a forma das hemácias (Tabela VI) e, por isto, vem sendo substituído pela medida da concentração da PCR e de outras PFAg.

Do ponto de vista clínico, os testes laboratoriais de atividade inflamatória têm três tipos de aplicação (Tabela VII): **1)** no diagnóstico diferencial entre doenças inflamatórias e não-inflamatórias, **2)** na monitorização da atividade de doenças reconhecidamente inflamatórias, **3)** no prognóstico, particularmente da artrite reumatóide (AR), onde níveis iniciais altos de PCR correlacionam-se com a progressão da doença erosiva em adultos e com os padrões sistêmico e poliarticular em crianças (AR juvenil) evoluindo para amiloidose⁽⁵⁴⁾. Além disto, recentemente verificou-se que níveis elevados de PCR e SAA correlacionavam-se com mau prognóstico da angina instável⁽³⁰⁾. Para estas três finalidades, a quantificação dos níveis da PFAg, como a PCR, e não simplesmente sua demonstração qualitativa, seria essencial porque diferentes doenças são associadas com diferentes níveis de PCR (Tabela II).

Além da PCR e da VHS, outras medidas de atividade inflamatória podem ser usadas, como a do-

sagem de mucoproteínas e a eletroforese de proteínas. Entretanto, com exceção do SAA, cuja quantificação não é disponível na maioria dos laboratórios, estes testes não oferecem vantagens sobre a PCR. No futuro, outros testes mais sofisticados, como o padrão de glicosilação da aglicoproteína ácida (um dos componentes das mucoproteínas) poderão adicionar maior especificidade às PFAg, ajudando, por exemplo, a distinguir a inflamação presente em doenças infecciosas da presente em doenças auto-imunes⁽⁵⁾.

Na maioria das doenças inflamatórias, o sucesso do tratamento anti-inflamatório ou imunossupressor correlaciona-se com a redução das PFAg^(11, 54), embora na AR tenham sido observadas dissociações tanto **1)** entre a melhora sintomática induzida pelos AINE e a persistência das PFAg como **2)** entre a redução das PFAg e a continuidade da proliferação inflamatória que leva à destruição articular. Por outro lado, nem todas as doenças inflamatórias são acompanhadas de

TABELA VI: COMPARAÇÃO ENTRE A VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO E A PROTEÍNA C-REATIVA PARA MEDIDA DA ATIVIDADE INFLAMATÓRIA

VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO

- Vantagens

- . Simples
- . Barato
- . Reprodutível
- . Familiar

- Desvantagens

- . Valores afetados por idade, morfologia de hemácias, hematócrito, proteínas monoclonais não-PFAg, anticoagulantes (heparina)
- . Resposta lenta à inflamação e a sua resolução
- . Medida indireta das PFAg
- . Necessidade de sangue fresco

PROTEÍNA C-REATIVA

- Vantagens

- . Valores não-afetados por vários fatores extra-inflamatórios
- . Reflete quantidade de uma PFAg isolada
- . Maior faixa de variação
- . Resposta rápida à inflamação e a sua resolução
- . Quantificação precisa
- . Medida em soro estocado

- Desvantagens

- . Experiência clínica mais limitada
- . Metodologia mais complexa e dispendiosa
- . Requer anti-soro

Adaptada da ref. 5.

TABELA VII: UTILIDADE DIAGNÓSTICA DAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

I. Diagnóstico diferencial

- Pileonefrite vs. cistite
- Pneumonia vs. bronquite
- Artrite reumatóide vs. osteoartrite
- Artrite psoriásica vs. psoríase
- Infarto do miocárdio vs. angina estável⁽³⁰⁾
- Meningite bacteriana vs. meningite asséptica
- Tuberculose pulmonar vs. sarcoidose
- Trombose venosa profunda
- Apendicite aguda

- Presença de infecção oculta

- . Em recém-nascidos
- . No pós-operatório
- . Superposta a doenças crônicas

II. Monitoramento de atividade inflamatória

Doenças reumáticas

- Artrite reumatóide juvenil e do adulto
- Polimialgia reumática/arterite temporal
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Espondilite anquilosante
- Síndrome de Reiter
- Artrite gotosa aguda e crônica
- Vasculite sistêmica

Outras condições

- Pancreatite
- Doença inflamatória intestinal
- Transplantes renal e de medula óssea⁽⁵⁶⁾

III. Indicadores de prognóstico

- Artrite reumatóide juvenil
- Artrite reumatóide do adulto
- Angina instável⁽³⁰⁾

Adaptada das ref. 5 e 54.

elevação das PFAg; a maioria das viroses, a esclerodermia, o lúpus eritematoso sistêmico e a colite ulcerativa constituem alguns exemplos desta exceção⁽¹⁶⁾. N estas doenças, a ausência da resposta hepática de fase aguda e de neutrofilia pode ser atribuída a inibidores circulantes de IL-1 e TNF ou à participação dos IFN, pobres indutores de RFA, como principais citocinas de fase aguda (vide Secção 2).

No futuro, a quantificação sérica de citocinas poderá proporcionar, para o clínico, um entendimento fisiopatológico mais completo do processo inflamatório do que o proporcionado pelas PFAg, auxiliando o diagnóstico e, principalmente, a aplicação de terapêuticas específicas dirigidas aos efeitos destas citocinas

(vide Secções 8 e 9). A experiência obtida até agora com dosagens imunológicas (radioensaio e ELISA) de citocinas em grupos limitados de pacientes com doenças inflamatórias permite tirar as seguintes conclusões⁽¹³⁻¹⁶⁾: **1)** o pico febril aparece algumas horas (1 a 2,5 h) após o das citocinas e não há correlação entre eles, nem quanto à cinética nem quanto aos níveis atingidos; **2)** IL-1 e TNF permanecem elevados por um breve período, enquanto a IL-6 é a mais persistente, o que explica sua melhor correlação com a febre e com as manifestações patológicas de várias doenças infecciosas; **3)** pode haver dissociação entre a elevação plasmática das citocinas e a presença de sinais inflamatórios, causada pela ligação destas citocinas com proteínas plasmáticas, inclusive PFAg, o que pelo uso de AINE, que inibem certas manifestações clínicas (Tabela IV), mas aumentam os níveis das citocinas; **4)** citocinas pirogênicas estão elevadas em várias doenças inflamatórias (septicemia, queimaduras, malária, rejeição a transplantes, artrite reumatóide), mas também em condições fisiológicas (ovulação e exercício físico) e até em alguns indivíduos normais. Por outro lado, deficiências na produção de citocinas foram observadas em várias doenças, com significado indefinido. Portanto, serão necessários muitos estudos para se determinar a sensibilidade e especificidade da quantificação das citocinas antes que possa ser usada na prática clínica.

4. PATOGÊNESE DA FEBRE E DAS MANIFESTAÇÕES ASSOCIADAS

Das várias consequências clínicas da RFA, a mais importante do ponto de vista fisiopatológico e clínico é, sem dúvida alguma, a febre. Ela ocorre pela ação de algumas citocinas (os pirogênicos endógenos) sobre os centros termorreguladores do hipotálamo, elevando o limiar térmico (que normalmente é controlado rigidamente em torno de 37°C) e desencadeando respostas metabólicas de produção e conservação de calor (tremores, vasoconstrição periférica, aumento do metabolismo basal) (Figura 3). Quando a temperatura corporal ultrapassa o novo limiar, são desencadeados mecanismos de dissipação de calor (vasodilatação periférica, sudorese e perspiração) que tendem a reduzi-la novamente. Deste modo, na resposta febril a termorregulação é preservada, ainda que em nível mais elevado, mantendo-se inclusive o ritmo circadiano fisiológico (tº máxima entre 16 e 20 h, mínima entre 4 e 6 h).

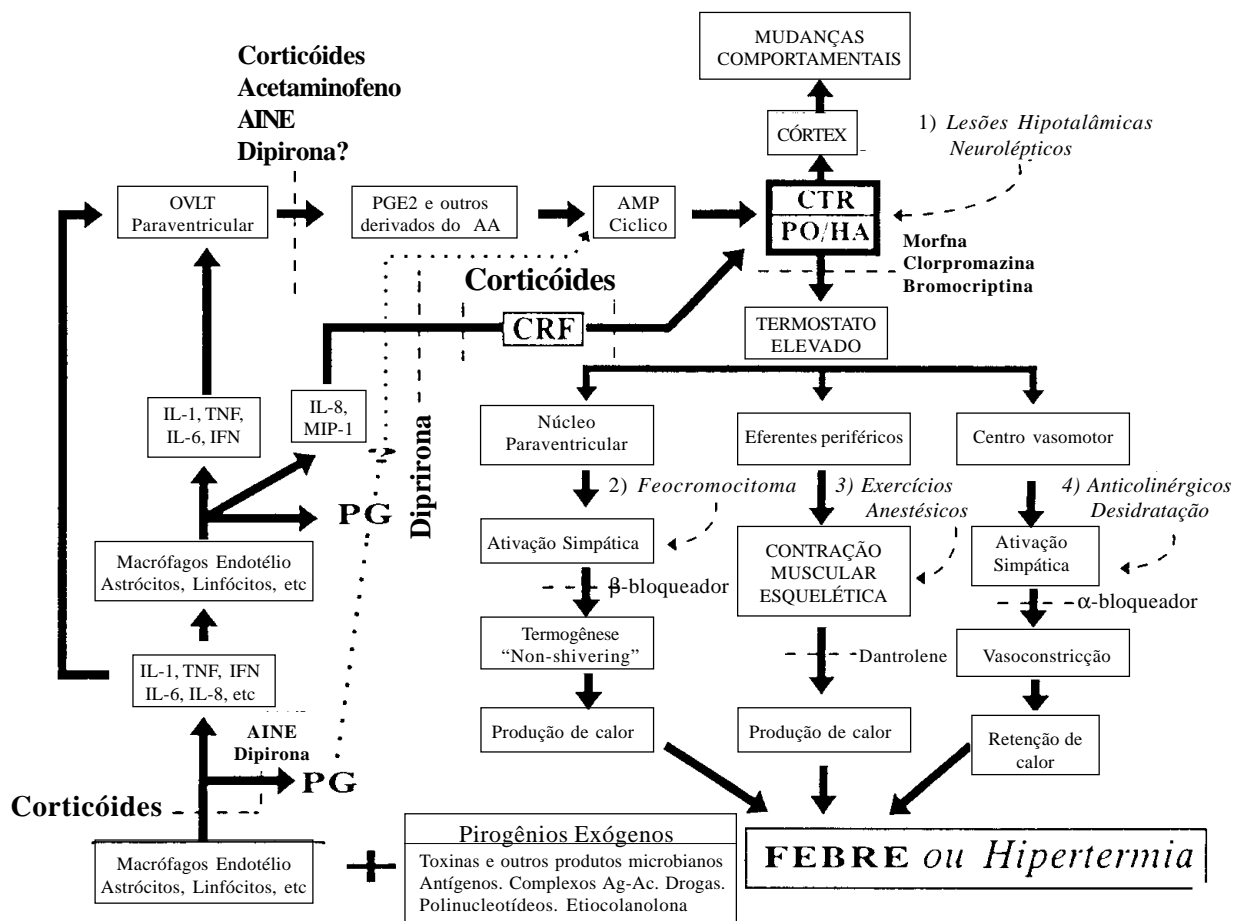


Figura 3 — Mecanismos bioquímicos e fisiológicos envolvidos na patogênese da febre e hipertermia, localizando, através de linhas tracejadas, os prováveis sítios de atuação das drogas antipiréticas, tanto de ação central como periférica. A linha pontilhada indica a controversa mediação pirogênica das prostaglandinas produzidas no foco inflamatório e as setas tracejadas exemplificam mecanismos produtores de hipertermia (1 a 4). **MIP-1**: proteína inflamatória de macrófago-1, **PG**: prostaglandinas, **CTR**: centro termorregulador, **PO/HA**: área pré-óptica do hipotálamo anterior, **OVLT**: "organum vasculosum lamina terminalis", **CRF**: "corticotrophin releasing factor" ou fator liberador de ACTH. **AINE**: anti-inflamatórios não-escleroidais. Modificada da ref. 63.

A geração de calor pela ativação simpática do "tecido adiposo marrom" independente de tremores musculares (termogênese "non-shivering") pode assumir papel proeminente em algumas situações clínicas (febre dos recém-nascidos, hipertermia maligna ou associada ao feocromocitoma) ⁽³⁵⁾.

Há uma enorme variedade de pirogênicos exógenos (microorganismos intactos, produtos microbianos, complexos imunes, antígenos não-microbianos, drogas e outros agentes farmacológicos), mas apenas um número limitado de pirogênicos endógenos foram identificados: as citocinas IL-1, TNF, IFN e IL-6 ^(1,13-16,20,55) e, mais recentemente, entre outros, a IL-8 e o

MIP-1 ^(63, 64) (Figura 3). O mecanismo exato da ação pirogênica destas substâncias não é conhecido e parece diferir entre estes dois grupos de citocinas: as quatro primeiras, ao caírem na circulação a partir do foco inflamatório, estimulam a produção de prostaglandina E2 por várias células (endoteliais, macrófagicas e até neurônios) na vizinhança dos centros termorreguladores hipotalâmicos, mais especificamente em uma região ricamente vascularizada e desprovida de barreira hematoencefálica localizada na porção ante-ro-ventral do terceiro ventrículo (o "organum vasculosum lamina terminalis", OVLT) (Figura 4). A PGE 2 se difundiria para o centro termorregulador

adjacente, na área pré-óptica medial, estimulando a produção de AMP cíclico e inibindo a atividade dos neurônios sensíveis ao calor, deste modo acionando as respostas de geração e conservação de calor mediadas pelos neurônios sensíveis ao frio e, assim, elevando o limiar térmico⁽⁹⁾. O papel pirogênico das PG produzidas no foco inflamatório é controverso, mas parecem ter importância secundária em função da sua meia vida e concentração plasmática diminutas (Figura 3, linha pontilhada). A IL-8 e o MIP-1 agem independentemente das PG, provavelmente através do CRF (“corticotrophin releasing factor” ou fator liberador do ACTH), que estimula diretamente as vias simpáticas de produção de calor^(63, 64) (Figura 3). Estes mecanismos termogênicos têm profundas implicações no entendimento da ação das drogas antipiréticas, como será discutido na Seção 9.

A participação individual de cada uma destas citocinas nos vários tipos de RFAg e respostas febris e na gênese das manifestações clínicas associadas está apenas começando a ser estudada^(13-16, 20). Com exceção da IL-6⁽²⁾, os outros pirogênios endógenos se apresentam em diferentes formas químicas, com propriedades semelhantes mas não necessariamente superponíveis (IL-1 α e β , TNF α e β , IFN α , β , γ). O IFN α , por exemplo, é produzido na maioria das infecções virais, onde é responsável, além da febre, pela sonolência e letargia que acompanham estas infecções. Uma mistura de IFN- α e γ foi encontrada no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e em outras doenças auto-imunes (esclerodermia, síndrome de Sjogren). **Como os IFN não induzem a produção hepática de PFAg, as doenças virais e o LES geralmente não produzem aumento da PCR e/ou VHS e neutrofilia.** Esta é causada pela liberação de neutrófilos maduros da medula óssea e pela sensibilização da célula-tronco da medula aos fatores de crescimento hematopoéticos, ações estas mediadas pela IL-1 e IL-6; o TNF, ao contrário, atua como inibidor da hematopoese e pode contribuir para anemia e caquexia observada em estados inflamatórios crônicos. A Tabela IV compara as propriedades biológicas dos principais pirogênios endógenos e seus papéis nas manifestações clínicas da RFAg e a Tabela VIII reúne as principais alterações metabólicas produzidas pela resposta febril.

Alguns mediadores hipotalâmicos como a somatostatina, a vasopressina-arginina e o hormônio estimulante de melanócitos (MSH) têm ação inibitória sobre a resposta febril, sendo considerados verdadei-

ros criógenos endógenos. Estas substâncias provavelmente são responsáveis pela manutenção de um “teto térmico” (abaixo de 41°C) mesmo nas respostas febris mais intensas^(16, 25). Deste modo, a deficiência destes criógenos explicaria a dificuldade de a temperatura corporal retornar a níveis basais em alguns pacientes febris. Mulheres grávidas (a partir do 2º trimestre de gestação) e neonatos, por outro lado, possuem concentrações aumentadas de vasopressina-arginina, a qual, por estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, produz um efeito criogênico e pode impedir a febre.

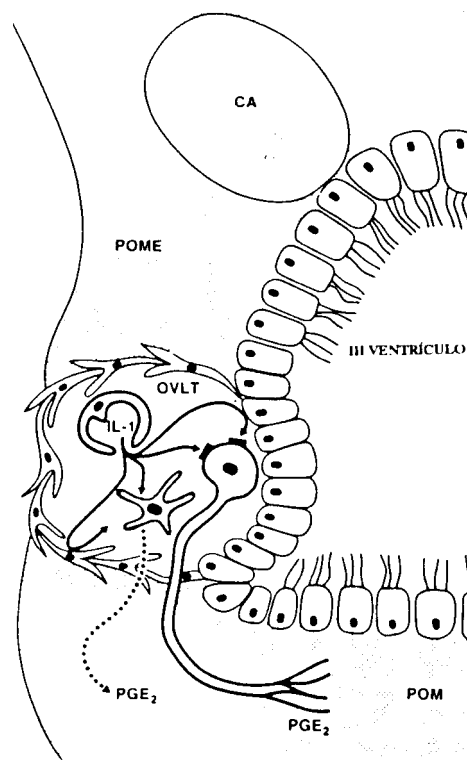


Figura 4 - Mecanismo pelo qual a IL-1 (e possivelmente TNF, IL-6 e IFN) agem sobre o “organum vasculosum lamina terminalis” (OVLT) para produzir febre. A IL-1 proveniente da circulação sistêmica estimula neurônios, células endoteliais e macrófagos do OVLT a produzirem PGE₂, que se difunde para o centro termorregulador (POM : núcleo pré-óptico medial), onde vai inibir a ação de neurônios sensíveis ao calor e elevar o limiar térmico. CA: comissura anterior. POME: núcleo pré-óptico mediano. Reproduzida da ref. 9.

TABELA VIII: ALTERAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS À FEBRE

ALTERAÇÕES METABÓLICAS	IMPORTÂNCIA CLÍNICA	COMENTÁRIOS
O metabolismo aumenta cerca de 13% para cada °C de elevação da temperatura corporal	Pode ser necessária hiperalimentação, sobretudo nas doenças febris crônicas nas quais o paciente não consegue se alimentar; pode ocorrer proteinúria	Embora ocorram processos anabólicos, o efeito metabólico final é o catabolismo. Caso não sejam preenchidas as demandas de aminoácidos e calorias, ocorre desnutrição
Aumento da perda insensível de água	Haverá necessidade de aumentar a hidratação de 300 a 500 ml/m ² /°C/dia	A perda insensível é influenciada pelo grau da febre, hiperpinéia, umidade e temperatura ambiente
A frequência cardíaca aumenta cerca de 15 batimentos por minuto/°C de elevação da temperatura	Indução de insuficiência cardíaca ou angina em alguns pacientes febris	O aumento da frequência cardíaca pode ser atenuado na febre tifóide ou quando existe cardiopatia subjacente, como BAV completo
Hiperventilação é freqüente na fase inicial das doenças febris	Pode levar a alcalose respiratória	A alcalose respiratória pode ser encontrada inicialmente no choque séptico; mais tarde é substituída por acidose metabólica
Depleção eletrolítica	Pode ser necessária a reposição da Na ⁺ , K ⁺ , e Cl ⁻	Perda de eletrólitos através do suor e, algumas vezes, de diarreia ou vômitos
Menor disponibilidade de ferro e zinco séricos	Anemia da doença crônica, ID celular	Oligoelementos necessários ao crescimento microbiano; sua ↓ pode ter efeito protetor
Ativação e/ou síntese de mediadores humorais da inflamação, incluindo PFAg	A reação inflamatória usualmente auxilia a eliminação de microorganismos e restringe a lesão tecidual	Se a resposta for exagerada, como no choque séptico, ela pode ser deletéria para o hospedeiro (CIVD, IOM)

BAV: bloqueio átrio-ventricular, CIVD: coagulação intravascular disseminada, IOM: insuficiência orgânica múltipla, ID: imunodeficiência, PFAg : proteínas de fase aguda. Modificada da ref. 45.

II. SIGNIFICADO CLÍNICO DA FEBRE EM SITUAÇÕES SELECIONADAS

Revisão bibliográfica do verbete “febre” no sistema Medline revelou a produção de aproximadamente 4.000 publicações/ano nos últimos anos. Elas incluem vários aspectos da patogênese, significado clínico e tratamento da resposta febril e muitas doenças cuja denominação contém o termo “febre”, até mesmo algumas como a “febre do feno” (ou rinite alérgica) que não são rotineiramente acompanhadas de febre. Seleccionamos algumas situações clínicas em que houve progresso, não necessariamente consenso, no entendimento e valorização da febre como manifestação de doença.

5. CRITÉRIOS E MEDIDA DA FEBRE

Não existe acordo sobre os limites da temperatura corporal normal e, portanto, sobre qual nível deve ser tomado como referência para se definir a presença de febre em um indivíduo em particular ^(20, 31). Isto se deve não só às variações individuais como também a variações fisiológicas da temperatura corporal, que ocorrem com os períodos do dia (ritmo circadiano, vide abaixo), com a temperatura ambiental, com o ciclo menstrual (aumenta até 0,6°C na segunda metade do ciclo), com a digestão dos alimentos, com a gravidez (principalmente no 1º trimestre), com exercícios físicos, estresse emocional e desidratação. No hemisfério norte, onde se mede rotineiramente a temperatura

oral, é considerada febre uma temperatura matinal acima de 37,2°C e vespertina acima de 37,7°C⁽³¹⁾; em nosso meio, onde se utiliza a temperatura axilar, estes limites são 0,5°C mais baixos (36,7 pela manhã e 37,2 à tarde). Algumas pessoas normais apresentam temperaturas vespertinas de até 37,7°C na ausência dos fatores termogênicos relatados acima, sendo este quadro conhecido como **hipertermia habitual** (Secção 6.5.1). A idade também influencia não só a temperatura basal como a resposta febril: lactentes apresentam grandes variações de temperatura com fatores ambientais e recém-nascidos, especialmente prematuros, podem não desenvolver febre, ou mesmo apresentarem hipotermia, na vigência de infecções graves. Este padrão de irresponsividade térmica também é observado em indivíduos idosos, que pode ser atribuído a várias causas: distúrbios da termogênese (diminuição do metabolismo basal, da eficiência dos tremores musculares e da vasoconstrição periférica), redução da produção de e da sensibilidade à IL-1, excesso de lipocortina-1 (um intermediário intracelular da ação dos corticoesteróides) e alterações comportamentais (incapacidade de se aquecer)⁽²⁴⁾. Do mesmo modo, em outras condições, como na uremia, insuficiência hepática, desnutrição, em certas fases do choque séptico e na corticoterapia, a resposta febril é reduzida⁽²⁰⁾, o que não ocorre em estados de neutropenia, mesmo absoluta (vide Secção 6.3).

Na abordagem clínica de um paciente com queixa de febre, principalmente prolongada, é necessário, em primeiro lugar, documentar-se o problema, pois muitos deles não o apresentam objetivamente, o que ocorreu em cerca de 30% dos casos que foram internados para observação no NIH/USA⁽²⁰⁾. Esta queixa é muito comum em pacientes que recentemente apresentaram doença febril autolimitada e em crianças provenientes de famílias superprotetoras ou muito problemáticas. Entretanto, para se documentar a ocorrência de febre, é necessário medir-se a temperatura corporal no pico (18 h) e no nadir (6 h) do ciclo circadiano durante vários dias, construindo-se uma curva térmica, onde estarão também anotadas as manifestações associadas (calafrios, sudorese, taquicardia e outras). A ausência destas manifestações sugere tratar-se de uma das categorias de “**febre benigna**” (vide Secção 6.5.1), mas deve-se lembrar que algumas doenças como febre tifóide, brucelose, leptospirose, febres medicamentosas e aquelas com distúrbios de condução cardíaca podem cursar com bradicardia. Embora a maioria dos estados febris es-

teja associada a vários sintomas inespecíficos, como a sensação de frio, apenas algumas doenças produzem **calafrios** bem definidos, com piloereção e tremores musculares. Eles são característicos das septicemias bacterianas, mas também ocorrem na malária, endocardite bacteriana, brucelose, leptospirose, influenza, neoplasias (leucemias, linfomas, hepatoma e hipernefoma) e até em febres medicamentosas (vide Secção 6.5.2). Deve-se considerar também que existe considerável variação individual e diurna da temperatura corporal, além da influência de vários fatores fisiológicos, o que torna difícil de definir os limites precisos da temperatura corporal normal, como discutido acima. O padrão de normalidade mais fidedigno seria a determinação repetida da temperatura em vários períodos do dia (pelo menos no matutino e vespertino) em cada indivíduo saudável, o que é impraticável⁽³¹⁾. Finalmente, devido à preservação do ritmo circadiano nos estados febris, uma temperatura matinal de 37,7°C, por exemplo, teria um significado diagnóstico maior do que a mesma temperatura observada à tarde; entretanto, deve-se lembrar que algumas doenças, como a febre tifóide, a tuberculose miliar, o abscesso amebiano e a endocardite bacteriana podem inverter este ritmo, observando-se temperaturas mais elevadas pela manhã⁽²⁰⁾.

Os padrões clássicos de curvas febris (contínuo, remitente, intermitente e periódico)⁽⁵⁵⁾ atualmente são muito modificados pelo uso indiscriminado de antipiréticos, corticoesteróides e antibióticos e têm pequena especificidade diagnóstica. Neste sentido, constituem exceções alguns tipos de padrões febris periódicos que têm utilidade clínica: **1**) os da malária terçã (febre nos dias 1 e 3, causada pelo *P.vivax*) e quartã (nos dias 1 e 4, por *P.malariae*), mas apenas observados na zona endêmica, porque os casos novos de malária demoram 1 a 2 semanas para sincronização dos paroxismos, **2**) a febre da neutropenia cíclica (a cada 21 dias, acompanhada de ulcerações mucosas) e **3**) possivelmente, a febre de Pel-Ebstein (com 3 a 10 dias de duração espaçados por igual período afebril) observada na doença de Hodgkin e em outros linfomas.

6 . FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA (FOI)

No conceito clássico de Petersdorf e Beeson⁽³⁷⁾, febre de origem indeterminada (FOI) era definida por 3 critérios: **1**) temperaturas superiores a

38,3°C (oral) [ou 37,8 (axilar)] observadas em várias ocasiões, **2)** duração mínima de 3 semanas e **3)** ausência de diagnóstico etiológico após uma semana de investigação hospitalar. Esta conceituação foi usada por mais de 30 anos e visava, fundamentalmente, a excluir pacientes com doenças autolimitadas, em geral infecções virais, que duravam menos de 3 semanas e outras doenças facilmente identificadas com exames subsidiários relativamente simples. Entretanto, mudanças profundas na prática médica (com maior ênfase e rapidez na investigação ambulatorial) e no

perfil nosológico da população (expansão de pacientes imunossuprimidos, incluindo os infectados pelo HIV e os submetidos a quimioterapia e terapia intensiva) levaram a uma redefinição da FOI e sua classificação em 4 categorias: **clássica, hospitalar, neutropênica e associada ao HIV** (Tabela IX)⁽¹⁸⁾. A Figura 5 mostra que as causas de FOI se distribuem praticamente em todos os sistemas orgânicos e aponta as doenças graves e tratáveis mais frequentes que produzem este problema clínico.

TABELA IX: CLASSIFICAÇÃO DAS FEBRES DE ORIGEM INDETERMINADA

	CLÁSSICA	HOSPITALAR	NEUTROPÊNICA	ASSOCIADA AO HIV
Definição (T > 37,8° C repetida por)	> 3 sem, 3 consultas ou 3 dias de internação	3 dias, ausente na internação, 2 d de culturas negativas	3 dias, PMN <500/ul, 2d de culturas negativas	4 sem, em ambulatório ou >3d em hospital, HIV pos .
Origem do paciente	Comunidade, ambulatório ou hospital	Tratamento agudo hospitalar	Hospital ou ambulatório	Comunidade, ambulatório ou hospital
Etiologia	Infecção, neoplasia, inflamação, benigna ou idiopática	Infecção hospitalar, complicação pós-cirúrgica, febre medicamentosa	Infecção, mas documentada só em 30 a 60%	CMV, toxoplasmose, linfoma, HIV, micobactérias
História clínica	Viagens, contatos c/ infectados e animais	Intervenções, aparelhos, drogas atuais e passadas	Doença básica, quimioterapia, outras drogas, t de neutropenia	Estágio da infecção , fatores de risco, contatos, drogas
Exame físico	Abdômen, adenopatias, baço, músculos, articulações	Ferimentos, drenos, cateteres, seios da face, trato urinário	Pele e dobras, pulmões, cateteres, períneo	Pele, boca, adenopatia, olhos, pulmões, SNC
Investigação	Rotina, imagem e biópsias	Rever rotina e culturas, imagem	Culturas, imagem, biópsias	Linfocitometria, sorologia, CT crânio, biópsias
Tempo de doença	Meses	Dias a semanas	Dias	Semanas a meses
Tempo de investigação	Semanas	Dias	Horas	Dias a semanas
Conduta	Observação, evitar terapia empírica	Variável	Antimicrobia-nos empíricos	AZT, nutrição, profilaxia antimicrobiana

Adaptada da ref. 18.

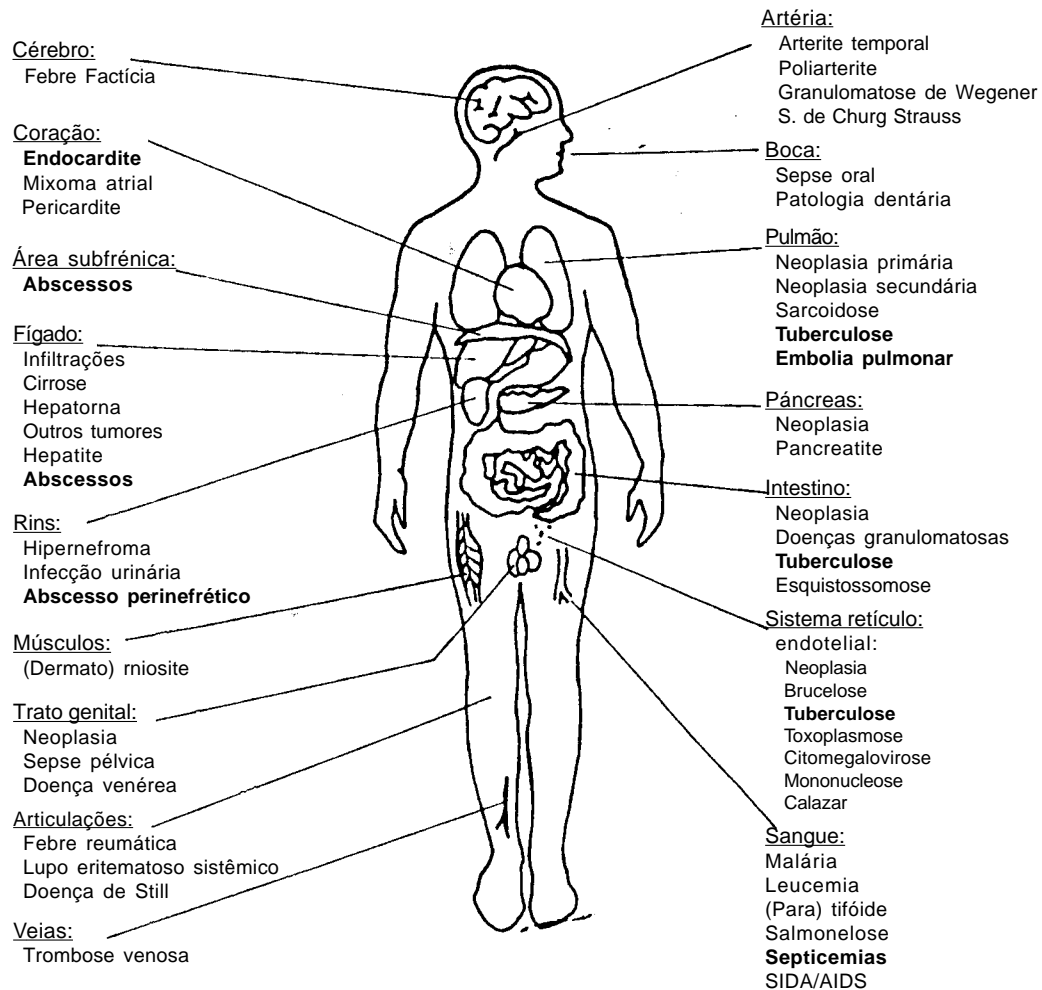


Figura 5 - Causas de febre de origem indeterminada distribuídas em praticamente todos os sistemas orgânicos. As mais frequentes doenças graves e potencialmente tratáveis estão assinaladas **em negrito**. Reproduzida da ref. 28.

6.1. FOI clássica

Corresponde grosseiramente à definição de Petersdorf mencionada acima, com exceção de que a exigência de uma semana de internação foi reduzida para 3 dias ou mesmo para 3 consultas ambulatoriais. As causas mais frequentes continuam a ser as doenças infecciosas, neoplásicas e auto-imunes (“**manifestações incomuns de doenças comuns**”), mas incluem um número significativo de casos classificados como “hipertermia habitual” (vide Secção 6.5.1), ou não diagnosticados conclusivamente.

A história clínica destes pacientes deve enfatizar viagens a áreas endêmicas, contatos com outros pacientes portadores de doenças transmissíveis e com animais, uso de medicamentos e imunização prévia. O

exame físico deve focalizar o abdômen, gânglios linfáticos e baço, músculos, articulações e artérias temporais. Neste sentido, a ocorrência frequente de febre (e de FOI) em várias doenças reumáticas⁽⁶¹⁾ exige um exame cuidadoso do sistema músculo-esquelético no paciente febril. Na investigação laboratorial, após exames rotineiros de contagens sanguíneas, velocidade de hemossedimentação, sedimento urinário, sorologias, testes de hipersensibilidade cutânea, culturas de sangue, urina e outras fontes, deve-se concentrar em exames de imagem (radiografias contrastadas, ultrassonografia, gamacintilografia, tomografia computadorizada - CT e ressonância nuclear magnética - MRI) e biópsias. Estas podem ser rotineiras (fígado e medula óssea) ou orientadas por achados clínicos e laboratoriais (pele, pleura, gânglios linfáticos, rim, músculo,

nervo, intestino ou qualquer outro tecido). Embora não se tenha ainda demonstrado inequivocamente que os mais novos métodos de diagnóstico de imagem, como a MRI, tenham maior especificidade diagnóstica do que os mais tradicionais, como o CT, não há dúvida de que estes métodos, no seu conjunto, representaram um grande avanço no esclarecimento etiológico das FOI, diminuindo drasticamente a necessidade de procedimentos bastante invasivos, como a laparotomia exploradora. Esta é ainda indicada nos raros casos em que todos estes métodos falham em produzir um diagnóstico, em especial nos pacientes com alguma localização clínica, por exemplo, dor abdominal. Cada Serviço de Moléstias Infecciosas possui um roteiro diagnóstico próprio para FOI, baseado na epidemiologia e nos recursos locais e o do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto foi apresentado no artigo anterior⁽⁵⁵⁾. Após a investigação laboratorial, o paciente deve ser observado, com registro cuidadoso da curva térmica, evitando-se tratamentos empíricos que possam alterar esta curva ou mitigar uma infecção subjacente.

6.2. FOI hospitalar

Esta categoria inclui pacientes hospitalizados para tratamento agudo (trauma, cirurgia, transplantes, queimaduras, câncer, terapia intensiva, por exemplo), nos quais não se identificou uma infecção na internação. Não há limitação de idade, pois a FOI ocorre em muitos recém-nascidos, prematuros e idosos em terapia intensiva, mas pacientes com doenças crônicas e residentes em asilos são excluídos desta categoria, porque mais provavelmente apresentam FOI clássica.

Tanto a natureza da doença básica como as intervenções realizadas na hospitalização (medicamentos, cateteres, cânulas e outros artefatos) devem ser considerados na etiologia da FOI hospitalar (infecções hospitalares, cateteres infectados, embolia pulmonar, colecistite acalculosa, viroses transmitidas por transfusões, sinusite e febre medicamentosa são causas frequentes). O exame físico deve focalizar-se na pele, ferimentos, locais de punção, pulmões, abdômen e trato urinário. Ele é particularmente difícil de ser realizado em ambiente de terapia intensiva; neste caso, deve-se repetir exames limitados periodicamente.

A maioria dos pacientes com FOI hospitalar terão realizado frequentes radiografias de tórax, contagens sanguíneas e testes bioquímicos, tenham ou não febre. Do mesmo modo, culturas de sangue e urina

são rotineiramente coletadas se a temperatura se eleva. O primeiro passo para a investigação laboratorial da FOI hospitalar é rever os resultados de exames disponíveis e focalizar novas possibilidades diagnósticas. Exames potencialmente úteis nesta situação são ultrassonografia e CT abdominais, mapeamento funcional da vesícula biliar, radiografia de seios da face, ecocardiografia, broncoscopia ou biópsia aspirativa pulmonar, exames para hepatite e pancreatite e para a toxina do *C.difficile* nas fezes.

6.3. FOI em pacientes neutropênicos

Esta nova categoria de FOI é inteiramente distinta da forma clássica e merece individualização devido à grande expansão do número de pacientes neutropênicos nos últimos anos, causada pela utilização crescente da quimioterapia citotóxica em doenças neoplásicas e não-neoplásicas. Ela é definida pela presença de febre repetida em paciente com menos de 500 neutrófilos/ul depois de 3 dias de investigação, incluindo pelo menos 2 dias de realização de culturas.

O aparente paradoxo entre a presença de febre na ausência de neutrófilos periféricos hoje é facilmente explicado pela produção de pirogênicos endógenos (IL-1, IL-6, TNF, IFN- γ e outros) por monócitos, macrófagos e células da matriz tecidual (estroma). No período de neutropenia pós-transplante de medula óssea, por exemplo, as células do sistema macrofágico do receptor são apenas gradualmente substituídas pelos macrófagos do doador, enquanto o estroma permanece do receptor⁽⁵⁶⁾. Na anemia aplástica grave, mesmo na ausência de neutrófilos e monócitos circulantes, células do estroma produzem quantidades normais de IL-1 e IL-6 e reduzida quantidade de IL-1RA, um inibidor biológico do receptor da IL-1⁽²³⁾, o que poderia explicar a ocorrência frequente de FOI nesta doença, mesmo na ausência de infecção.

Desde a década de 70 está bem estabelecida a relação estreita entre a redução do número de neutrófilos circulantes e a frequência de infecções, que se tornam proeminentes quando a contagem de neutrófilos é inferior a 1.000/ul. Os fatores predisponentes estão bem estudados e incluem a natureza e estágio da doença básica, o grau e a duração da neutropenia, o tipo e número de ciclos de quimioterapia, a duração da hospitalização, a idade e o estado nutricional do paciente. São comuns as infecções bacterianas focais, com ou sem bacteremia, envolvendo a cavidade oral, pele e partes moles, perineo, pulmões e eventuais cateteres. Ao contrário da FOI nosocomial, infec-

ções urinárias são raras em pacientes neutropênicos, a não ser que eles estejam cateterizados. Além dos estafilococos (*aureus e epidermidis*) e dos vários germes gram-negativos oportunistas, infecções fúngicas (principalmente por *Candida* ou *Aspergillus*) e por vírus (principalmente por *Herpes simplex* ou CMV) também são freqüentes, seja pelo papel imunológico dos neutrófilos na defesa contra fungos, seja pela presença concomitante de outras imunodeficiências (no caso das infecções virais).

Ao contrário da abordagem paciente e seletiva da FOI clássica, o paciente neutropênico febril deve ser investigado rapidamente e tratado empiricamente com antimicrobianos dirigidos aos agentes etiológicos mencionados acima. O diagnóstico da FOI neutropênica é particularmente difícil pela exigüidade de alterações inflamatórias focais. A investigação laboratorial é dirigida às infecções oportunistas mais comuns, procurando-se obter, no menor espaço de tempo, a identificação do agente etiológico e de sua sensibilidade aos antimicrobianos. Neste sentido, a obtenção de culturas apropriadas de locais rotineiros (sangue, urina, secreções) ou de qualquer outro tecido ou fluido orgânico suspeito deve ser sempre feita, mesmo que se tenha que recorrer a procedimentos invasivos. A evolução da maioria dos casos é rápida, seja para resolução do quadro febril, seja para a deterioração e em apenas 30 a 60% dos casos o agente etiológico microbiano é identificado, mesmo que ocorra resposta terapêutica. Apesar da gravidade da doença básica que produz neutropenia, a maioria dos episódios febris nestes pacientes responde à terapêutica antibiótica (empírica ou guiada por culturas). Têm prognóstico mais sombrio as FOI causadas por bactérias multirresistentes, fungos e vírus.

6.4. FOI associada ao HIV

Febre é extremamente comum em pacientes infectados pelo HIV e constitui até critério internacional para classificação de infecção sintomática pelo HIV. Surpreendentemente, a vasta literatura médica sobre AIDS raramente menciona a ocorrência de FOI, embora a experiência clínica diária mostre ser este um problema bastante freqüente. Ele pode ser definido como a ocorrência de temperaturas acima de 37,8° C (axilar) em várias ocasiões por mais de 4 semanas em regime ambulatorial ou por mais de 3 dias de internação, incluindo 2 dias de realização de culturas.

A patogênese da febre e de outras manifestações inflamatórias na infecção pelo HIV está ligada a

sua capacidade de estimular a produção de várias linfocinas (IL-1, IL-2, TNF, IL-6, IFN- γ , IL-8, entre outras) por células imunologicamente competentes tanto nos tecidos periféricos como no sistema nervoso central⁽²⁹⁾. Estas linfocinas, principalmente o TNF α , podem tanto produzir sintomas inflamatórios como interferir na replicação viral.

Há numerosas causas de febre prolongada na AIDS, desde a própria infecção pelo HIV, passando por complicações infecciosas (comuns como micobacterioses tuberculosa ou atípica, CMV, salmonelose e histoplasmose, ou mais raras como listeriose, coccidioidomicose e leishmaniose) e não-infecciosas (neoplasias linforreticulares, artropatias inflamatórias). Ocasionalmente, infecções focais facilmente diagnosticadas como a pneumocistose, criptococose e toxoplasmose podem se manifestar como febre isolada ou esta pode não estar relacionada diretamente à AIDS (como na endocardite bacteriana do usuário de drogas endovenosas ou na hipersensibilidade a pentamida, sulfonamidas ou outros medicamentos). A febre causada pelo HIV pode ocorrer em várias fases da doença⁽³²⁾: na fase aguda, é acompanhada por sintomas inespecíficos, como mialgia, cefaléia, linfadenopatia e rash cutâneo, constituindo uma síndrome semelhante à mononucleose infecciosa. Nas fases intermediárias, a infecção pelo HIV causa febre, diarreia, sudorese noturna e emagrecimento, geralmente associados a linfopenia moderada (CD4 entre 200 e 500/ μ l) e linfadenopatia. Já em fases mais tardias, a maioria dos episódios febris está relacionado a infecções oportunistas ou neoplasias e não ao HIV e cursam com linfopenia acentuada (CD4 < 200/ μ l). A propósito, em um seguimento de 176 pacientes com doença avançada em New York, 46% apresentaram febre, sendo que apenas 4 pacientes ficaram sem diagnóstico e apenas um respondeu à terapêutica antiviral; os restantes apresentaram bacteremia, pneumocistose, micobacterioses atípicas ou linfomas⁽⁴³⁾. Deste modo, como o diagnóstico de “febre pelo HIV” é sempre feito por exclusão, ele só deve ser firmado após uma investigação completa das outras causas mencionadas acima. Esta investigação deve incluir detalhada história clínica e exame físico (com ênfase na pele, cavidade oral, tórax, sistema nervoso e linfohematopoiético) e exames laboratoriais baseados na observação clínica e na prevalência regional das complicações infecciosas. Em nosso meio, por exemplo, as infecções mais freqüentes em pacientes infectados pelo HIV são candidíase oral, tuberculose, pneumonia bac-

teriana ou por *P.carini* e a neurotoxoplasmose. O número total de linfócitos CD4 circulantes (se acima ou abaixo de 200/ μ l) orienta quanto à possibilidade de infecções oportunistas graves e o estado clínico do paciente indicará se a investigação será ambulatorial ou hospitalar. Se o paciente tiver menos que 500 neutrófilos/ μ l, deverá ser internado e investigado como FOI neutropênica. Exames sofisticados de imagem, como o CT, cintilografias e MRI, podem revelar anormalidades, mas, na maioria das vezes, elas são inespecíficas, como linfadenopatia e hepatoesplenomegalia difusa.

6.5. Tipos especiais de FOI

6.5.1. FOI benigna

Em oposição às “febres clinicamente significantes”, Weinstein^(7, 60) conceituou as “febres benignas” como as não associadas a síndromes clínicas específicas, que são as causas clássicas de FOI (doenças infecciosas, inflamatórias e neoplásicas). O termo “benigno” não implica em valor prognóstico, que pode ser sombrio em algumas doenças neurológicas ou psiquiátricas associadas a febre. Ele apenas indica que, nestes casos, o diagnóstico da FOI geralmente pode ser feito por medidas simples, que dependem mais da suspeição clínica do que de métodos complexos de investigação subsidiária.

As febres benignas podem ser divididas quanto a sua magnitude nas de baixo e alto grau (Tabela X). Entre estas últimas, a **hipertermia essencial ou habitual** é observada em mulheres jovens, que apresentam temperaturas vespertinas de até 37,7°C sem outras manifestações clínicas ou alterações laboratoriais. A maioria destes indivíduos provavelmente apresenta um padrão exagerado de variação circadiana da temperatura corporal, embora alguns deles possam ser portadores de alguma outra modalidade de FOI, como a síndrome da fadiga crônica (Secção 6.5.3). Outra causa não-orgânica de FOI é a **febres psicogênicas**, que ocorre geralmente em mulheres jovens, obesas e depressivas, apresentando temperaturas de até 37,5°C e outras manifestações, como fraqueza e mialgia generalizadas. Estes sintomas não melhoram com a administração de antibióticos, mas com prescrição de baixas doses de tranqüilizantes ou com a remoção da situação estressante, o que serve de critério diagnóstico. Uma variante da febre psicogênica é a “febres da internação” que acomete pacientes no primeiro dia de hospitalização.

Embora a presença de temperaturas elevadas (acima de 38,0°C) por períodos prolongados geralmente indique doença orgânica grave, existem várias condições benignas responsáveis por febre alta (Tabela IX). A **febres** (auto-inflingida) é responsável por aproximadamente 10% dos casos de FOI prolongada e pode assumir duas formas: classicamente, ela ocorre em profissionais da saúde do sexo feminino que usam vários métodos para manipulação dos termômetros. Embora o paciente possa queixar-se de vários sintomas, ele se apresenta sadio e robusto, apesar da duração da “febres”, a qual não é acompanhada por manifestações concomitantes, como a taquicardia. Para o diagnóstico desta entidade, a tomada da temperatura deve ser supervisionada ou medir-se simultaneamente as temperaturas corporal e urinária. Em países que disseminam o uso de termômetros eletrônicos, este tipo de febre está se tornando menos freqüente. Outra modalidade de febre é a “febres fabricada”, em que o indivíduo se auto-injeta pirogênicos ou bactérias através da pele ou do trato gênito-urinário, resultando em resposta febril real e mesmo bacteremia por múltiplos agentes. Os pacientes têm aspecto saudável apesar da febre e do distúrbio psiquiátrico subjacente, o qual muitas vezes se expressa por automutilação.

As febres medicamentosas, discutidas abaixo, constituem outro grupo de reações consideradas benignas, pela reversibilidade do quadro com a suspensão do agente causal. Entretanto, o não reconhecimento do problema pode levar a consequências graves, principalmente nos casos de hipersensibilidade imunológica.

As **febres ocupacionais benignas** são reações idiossincráticas causadas pela inalação de polímeros na indústria de plásticos ou de metais (zinco, cobre, níquel, alumínio, chumbo) em fundições. As manifestações associadas são tosse, calafrios, dispnéia, edema pulmonar e leucocitose, que surgem com a reexposição do trabalhador ao agente causal após um período de repouso (“febres da segunda feira”) e desaparecem algumas horas após afastar-se do ambiente de trabalho.

Finalmente, doenças cutâneas (eczema grave, ictiose disseminada e displasia ectodérmica congênita anidrótica) e neurológicas que produzem distúrbios nos mecanismos termorregulatórios podem produzir “febres” (na realidade, hipertermia) do tipo benigno. Outras causas raras de febre benigna são doenças metabólicas em que há produção excessiva de etiocolona, um metabolito pirogênico de andrógenos, ou uma grande estimulação do metabolismo basal, como no hipertireoidismo e no feocromocitoma.

TABELA X: FEBRES BENIGNAS

CLASSIFICAÇÃO	PATOGENESE
1. Baixo grau (até 38,0°C)	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertermia habitual • Febre psicogênica • Febre da internação • Síndrome da fadiga crônica 	<ul style="list-style-type: none"> Exagero do ritmo circadiano Resposta a situações de estresse Estresse da hospitalização Infecção viral crônica
2. Alto grau (acima de 38,0°C)	
<ul style="list-style-type: none"> • Febre factícia <ul style="list-style-type: none"> - Clássica - Febre fabricada • Febre medicamentosa • Febre ocupacional • Distúrbios de mecanismos termorreguladores <ul style="list-style-type: none"> - Cutâneos - Neurológicos • Distúrbios metabólicos 	<ul style="list-style-type: none"> Manipulação do termômetro Auto-administração de pirogênicos ou bactérias Contaminação, ação farmacológica ou hipersensibilidade Idiosincrasia a polímeros ou metais gasosos Incapacidade de dissipar calor Termorregulação central alterada Hiperprodução de etiolanona Aumento do metabolismo basal

Adaptada das ref. 7 e 60.

6.5.2. Febre medicamentosa

O uso de medicamentos constitui causa relativamente freqüente de febre, principalmente de FOI prolongada^(7,20,45). Qualquer padrão febril pode ser observado, sendo mais comum o contínuo, embora ocasionalmente o padrão héctico, com amplas variações diárias, possa confundi-la com uma infecção grave. A patogênese da febre medicamentosa pode estar ligada 1) à contaminação da droga com pirogênicos ou microorganismos, 2) à ação farmacológica do medicamento liberando pirogênicos (como a penicilina pela destruição de treponemas ou drogas citotóxicas pela destruição de células neoplásicas), 3) induzindo produção de PGE₂ (anfotericina B) ou 4) alterando mecanismos centrais (neurolépticos) ou periféricos (anestésicos) de termorregulação, ou 5) a mecanismos imunológicos (formação de imunocomplexos ou sensibilização por linfócitos T). Somente nesta última categoria se observará o típico período de latência de 1 a 3 semanas entre a introdução da droga e o início da febre, além das manifestações indicativas de hipersensibilidade (eosinofilia, “rash” cutâneo, colestase e proteinúria). Embora qualquer medicamento possa cau-

sar febre, os mais freqüentemente implicados são os antibióticos/quimioterápicos (principalmente os β-lactâmicos, penicilinas e cefalosporinas, sulfonamidas e antituberculosos), antiarrítmicos (quinidina e procainamida), anticonvulsivantes (hidantoínatos), anti-hipertensivos (metildopa) e antitireoidianos (propiltiouracil). **Na realidade, entre os medicamentos de uso comum, apenas os digitálicos parecem não ter o potencial de induzir febre⁽⁷⁾.** Usualmente, a febre medicamentosa regride 2 a 3 dias após a interrupção da droga suspeita, mas pode demorar mais tempo, dependendo da velocidade de sua metabolização (até 3 a 4 semanas para compostos iodados, por exemplo). De qualquer modo, a defervescência associada à suspensão da droga constitui o único critério confirmatório de febre medicamentosa e evita outras complicações mais graves nos casos de reação de hipersensibilidade (citopenias, dermatite esfoliativa, vasculite, anafilaxia). Excepcionalmente, quando o medicamento utilizado, indispensável (anfotericina B ou outros quimioterápicos, por exemplo), a presença apenas de febre e “rash” cutâneo não contraindica a continuidade da terapêutica.

6.5.3. Síndrome da fadiga crônica

Embora conhecida desde o tempo de Hipócrates e descrita como “febrícula” por Manningham em 1750, somente em meados da década de 80 emergiu como entidade nosológica distinta a “síndrome da fadiga crônica” (SFC), caracterizada por muitos sintomas inespecíficos, incluindo cansaço fácil, febre baixa e distúrbios neuropsiquiátricos. A pleora de casos relatados a partir de então levou o “Centers for Disease Control” (CDC) a publicar em 1988 uma lista de critérios diagnósticos para esta entidade⁽⁴²⁾ (Tabela XI). A descrição inicial da síndrome em 1985 estabelecia uma ligação etiológica com o vírus Epstein Barr (EBV), devido à presença uniforme de anticorpos específicos para antígenos do EBV no soro dos pacientes, fato que não foi confirmado posteriormente. Outros vírus, como enterovírus, herpes simplex, herpes vírus 6, CMV e vírus do sarampo têm sido implicados como causadores da SFC. Mais do que uma etiologia específica, a presença de várias anormalidades imunológicas (diminuição da atividade de células “natural killer”, alterações em níveis de imunoglobulinas, subpopulações linfocitárias e reações de hipersensibilidade tardia, além dos anticorpos antivirais) apóiam a existência de uma base orgânica para esta doença. Ressalte-se ainda que apenas uma minoria de pacientes apresenta aumento de VHS, o que, compatível com a etiologia viral aventada. As alterações laboratoriais imunológicas, associadas ao início súbito dos sintomas e à presença de manifestações objetivas no exame físico (febre, faringite, adenomegalia dolorosa) auxiliam a diferenciação da SFC de distúrbios psicossomáticos como a depressão psíquica e a fibromiosite. Como não se conhece a etiologia, não há tratamento específico para esta condição bastante desconfortável e incapacitante (o aciclovir mostrou-se ineficaz e a imunoglobulina EV teve resultados contraditórios). Uma abordagem psicossomática e sintomática precoce deve evitar a progressão da doença e reintegrar o paciente a sua atividade normal, afastando o estigma de uma doença psiquiátrica ou orgânica potencialmente fatal.

6.5.4. Doenças tropicais como causa de FOI

Como a maioria dos estudos de FOI, realizado em países do hemisfério norte (Europa e EUA), de clima temperado, a contribuição de doenças infecto-parasitárias e outras típicas de clima tropical naquelas casuísticas, apenas esporádica, geralmente merecendo relato de casos clínicos individuais em publicações

TABELA XI: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA

Critérios Principais

1) Fadiga persistente ou recorrente que:

- a) não melhora com repouso no leito ou
- b) reduz a atividade diária $\geq 50\%$

2) Exclusão de outras condições crônicas, incluindo doenças psiquiátricas pré-existentes

Critérios Sintomáticos Secundários

- Sintomas persistentes ou recorrentes por 6 meses:

- 1) Febre baixa (37 a 38,1°C) ou calafrios
- 2) Dor de garganta
- 3) Linfadenopatia dolorosa cervical ou axilar
- 4) Fraqueza muscular generalizada
- 5) Mialgia
- 6) Fadiga prolongada (24 h) em seguida a esforço físico previamente tolerável
- 7) Cefaléia generalizada recente
- 8) Sintomas neuropsicológicos
 - a) fotofobia
 - b) escotoma
 - c) esquecimento
 - d) irritabilidade excessiva
 - e) confusão
 - f) dificuldade de concentração
 - g) dificuldade de pensamento
 - h) depressão
- 9) Distúrbios do sono
- 10) Início agudo ou subagudo dos sintomas

Critérios Físicos

1) Documentados por médico pelo menos em duas ocasiões com intervalo mínimo de um mês

- a) Febre baixa (37,2 a 38,1°C axilar ou 37,8 a 38,8°C retal)
- b) Faringite não-purulenta
- c) Adenopatia palpável ou dolorosa em cadeias cervical ou axilar (< 2 cm de diâmetro)

Diagnóstico: 2 critérios principais acompanhados de: (2 critérios físicos + 6 sintomas secundários) ou 8 sintomas secundários

Adaptada da ref. 42.

médicas. Em nosso meio, a elevada prevalência destas doenças e a experiência clínica acumulada no seu manejo geralmente resultam no estabelecimento rápido do diagnóstico, de tal modo que as doenças tropicais não constituem etiologia predominante em nossas casuísticas mais recentes de FOI (Tabela XII). Entretanto, muitas doenças tropicais, ocorrendo fora de sua zona endêmica ou apresentando manifestações atípicas, podem se apresentar, mesmo nos países tropicais, como FOI e desafiar nossa capacidade diagnóstica. Entre elas, poderíamos citar: a mária, a forma aguda da doença de Chagas, a necrose amebiana hepática, o calazar, a esquistossomose aguda, a paracoccidiodomicose (formas linfático-abdominal e disseminada), as helmintíases intestinais (formas pulmonares e invasivas), a hidatidose, triquinose, filariose, larva migrans visceral e a febre reumática aguda (em adultos pode se manifestar de modo atípico). Na casuística do Hospital do Servidor Público de SP entre 1975 e 1980, por exemplo, nenhuma destas doenças foi encontrada como causa de FOI entre 74 pacientes⁽²⁷⁾. Já no levantamento de 102 casos de FOI internados no HCFMUSP entre 1963 e 1965, havia 35 protozooses, entre as quais 16 casos de malária, 10 de toxoplasmose adquirida (excluída das doenças tropicais), 6 de calazar e 3 de doença de Chagas aguda ou subaguda, além de 2 casos de paracoccidiodomicose e um de febre reumática⁽²⁷⁾. Entre 55 pacientes acompanhados em Belo Horizonte no período de 1978 a 1988, 2 apresentavam mária e 1 esquistossomose associada a salmonelose⁽²⁷⁾. A comparação epidemiológica entre estes três Serviços está demonstrada na Tabela XII e revela a preponderância da etiologia infecciosa, inclusive a causada por doenças tropicais, na casuística mais antiga. No HCFMRP, quando se emprega a nova classificação de FOI de acordo com o tipo de situação clínica⁽¹⁸⁾, em anos recentes (Tabela XIII), observa-se: a) a ocorrência de FOI clássica, hospitalar e neutropênica em todas as faixas etárias, com etiologias semelhantes às relatadas na literatura; b) pequeno número de casos de FOI associada ao HIV, somente em adultos, com aproximadamente metade deles sem diagnóstico etiológico; c) apenas dois casos de doenças tropicais (leptospirose e paracoccidiodomicose pulmonar) como etiologias de FOI clássica; d) a maioria dos problemas clínicos rotulados como “febre a esclarecer” não se enquadram nos critérios de FOI, geralmente acometendo crianças com virose respiratória ou diarreia infecciosa de curta duração.

TABELA XII: CASUÍSTICA DE FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA EM TRÊS SERVIÇOS DE MOLÉSTIAS INFECCIOSAS BRASILEIROS

Categorias Diagnósticas	HSPESP 1975-82	HCFMUSP 1963-65	BH 1978-88
Infecção bacteriana	14	40	17
Infecção não-bacteriana	8	38	5
Colagenose	14	6	9
Neoplasia	13	6	10
Miscetânea	6	2	10
Sem diagnóstico	19	10	4
TOTAL	74	102	55
Doenças tropicais			
Malária	-	16	2
Calazar	-	6	-
Doenças de Chagas	-	3	-
Blastomicose SA	-	2	-
Esquistossomose	-	0	1
Febre reumática	-	1	-
TOTAL	0	28	3

HSPESP: Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, HCFMUSP : Hospital das Clínicas de São Paulo, BH: Belo Horizonte: cinco hospitais. Adaptada da ref. 27.

7. AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM FEBRE E ERUPÇÃO CUTÂNEA

A concomitância de febre e erupção cutânea (“rash”), um problema bastante freqüente na prática médica, tanto em adultos como em crianças e requer uma abordagem ordenada para se chegar ao diagnóstico correto⁽⁵⁹⁾. Para isto, deve-se determinar: 1) a classificação da lesão elementar dermatológica, 2) sua distribuição e 3) sem padrão de progressão, além 4) das manifestações extra-cutâneas.

A história clínica não pode deixar de fornecer as seguintes informações:

- a) passado mórbido, incluindo ingestão de medicamentos nas últimas semanas e antecedentes alérgicos,
- b) viagens a zonas endêmicas, incluindo ambientes rurais e selvagens,
- c) exposição ocupacional e solar,
- d) imunizações,
- e) doenças sexualmente transmissíveis, incluindo fatores de risco para AIDS,
- f) contato com pacientes febris ou portadores de infecções e com animais (domésticos ou silvestres).

Do mesmo modo, o exame físico não poderá omitir, além das lesões cutâneo-mucosas, a presença

TABELA XIII: CASUÍSTICA DE “FEBRE A ESCLARECER” NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMRP ENTRE 1991-92.

TIPO	N	IDADE (ANOS)	SEXO (M/F)	TEMPO DE EVOLUÇÃO (DIAS)	CAUSAS MAIS FREQUENTES
I- FOI					
1. Clássica	43	26* 0,15-80	25/18	60* 3-360	Infecções** (18), colagenoses (6), neoplasias (5)
2. Hospitalar	18	20 0,5-60	8/10	12,5 3-40	Complicações pós-cirúrgicas (6), ou pós-parto (4)
3. Neutropênica	28	12 1-62	14/14	10 3-90	Pneumonia (9), Doença de base (10)
4. Associada ao HIV	10	29,5 16-58	7/3	20 3-90	Infecção bacteriana (5), sem diagnóstico (4)
II. Sem critério de FOI	121	8 0,1-83	60/61	3 1-15	Virose respiratória (22), diarreia aguda (22)

* Mediana, amplitude

** Incluindo um caso de paracoccidiodomicose pulmonar e outro de leptospirose.

*** FOI : febre de origem indeterminada.

de linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, artrite, rigidez de nuca e outras manifestações neurológicas, e sinais de intoxicação exógena. Finalmente, a estação do ano poderá afetar significativamente a epidemiologia das erupções febris, pelo aumento de ocorrência de certas doenças infecciosas ou alérgicas.

7.1. Patogênese

A pele constitui importante barreira física para a penetração de microorganismos e, além disto, participa ativamente da resposta imunológica contra agentes agressores, através do seu sistema linfóide e das suas células especializadas. Os queratinócitos, por exemplo, são capazes de produzir uma série de substâncias pró-inflamatórias (IL-1, IL-3, IL-6, TNF, GM-CSF, fatores do complemento, prostaglandinas e leucotrienos) que intervêm na patogênese do “rash” cutâneo e as células de Langerhans são eficientes apresentadoras de antígenos.

Microorganismos produzem erupções por: 1) multiplicação na pele (herpes simplex), 2) liberação de toxinas (escarlatina, pseudomonas), 3) estímulo da resposta inflamatória envolvendo fagócitos e linfócitos, 4) ação vascular, incluindo obstrução, necrose e vasodilatação com edema e hiperemia. Evidentemen-

te, na situação clínica vários mecanismos podem operar conjuntamente e os mecanismos 3) e 4) são atuantes em erupções causadas por agentes não-microbianos (drogas e outros antígenos).

7.2. Diagnóstico diferencial

Há duas maneiras de se abordar a investigação diagnóstica de um “rash” cutâneo, acompanhado ou não de febre: 1) pelo tipo da lesão visualizada ou 2) pelo conhecimento das doenças particulares e das erupções que elas produzem. Nenhum dos dois sistemas é perfeito, mas discutiremos o primeiro por ser mais lógico e didático e, portanto, mais adequado ao iniciante (Tabela XIV). Com a aquisição de experiência clínica, o médico poderá sentir-se mais confortável com a segunda abordagem.

Vários tipos de lesão dermatológica podem surgir acompanhadas de febre: máculas, pápulas, púrpuras, nódulos, vesículas, bolhas e pústulas. As características destas lesões estão descritas no Capítulo III deste Simpósio.

7.2.1. Erupção máculo-papular

Erupções máculo-papulares são frequentemente observadas em doenças virais e imunológicas. Etiolo-

gias virais incluem as clássicas viroses infantis (sarampo, rubéola, eritema infeccioso, e a roséola infantil ou exantema súbito⁽⁶²⁾, causado pelo herpes vírus-6) e outras (coxsackie, echovírus, CMV, hepatite B). O eritema infeccioso (“quinta doença”), causado pelo parvovírus B19, cujas manifestações incluem aplasia de medula óssea, artrite e morte fetal, além do “rash” cutâneo que inicialmente acomete a face e depois se estende às extremidades. Em crianças, a presença de erupção papulosa em extremidades sugere o diagnóstico da acropapulose infantil de Gianotti-Crosti, causada pelo vírus da hepatite B. A ptiíase rósea de Gilbert, uma erupção eritemato-descamante, com maior incidência na primavera, de etiologia provavelmente viral e que, algumas vezes, se acompanha de febre e manifestações gerais.

O **eritema polimorfo**, uma forma particular de “rash” máculo-papular que se inicia com lesões circulares ou ovais de tamanho variável e que evoluem para um eritema central circundado por um anel de pele normal e outro eritematoso, assemelhando-se a um alvo. As lesões são simetricamente distribuídas no tronco e extremidades e o acometimento doloroso de mucosas, freqüente. A maioria dos casos de eritema polimorfo, idioática, sendo que nas crianças predomina a etiologia infecciosa (principalmente estreptococcias ou herpes simplex) e em adultos, além das infecções (hanseníase, Yersinia e herpes simplex), também são implicadas as neoplasias, collagenoses e, principalmente, as alergias medicamentosas (tópica ou sistêmica). Estas últimas também constituem a etiologia mais freqüente de uma forma particularmente grave de eritema polimorfo, a síndrome de Stevens-Johnson, em que ocorre extensa necrólise epidérmica acompanhada de lesões de mucosa (estomatite, conjuntivite, traqueobronquite).

7.2.2. Erupção nodular

Nódulos frios e eritematosos sugerem infecção disseminada por Candida, ou tros fungos (blastomicose, histoplasmoze, coccidioidomicose, esporotricose) e algumas bactérias (Nocardia e micobactérias atípicas).

As lesões do eritema nodoso são nódulos eritematosos, quentes, de diâmetro variável, dolorosos, geralmente encontrados nas superfícies extensoras das pernas. A etiologia infecciosa, a mais comum (principalmente estreptococcia, febre reumática, tuberculose, sífilis e hanseníase quando acomete os membros superiores). Outras causas são hipersensibilidade a drogas, doenças auto-imunes (lúpus eritematoso sis-

têmico, doença de Behçet, colite ulcerativa), sarcoidose, leucemia e gravidez.

7.2.3. Eritema difuso

Eritema difuso, especialmente se acompanhado de descamação (eritrodermia), deve levantar a suspeita diagnóstica de escarlatina, síndromes do choque tóxico, de Stevens-Johnson, estafilocócica da pele escaudada, ou ainda doença de Kawasaki e necrólise epidérmica tóxica. A doença de enxerto-contrahospedeiro (GVHD), secundária a transplantes de órgãos, principalmente de medula óssea, e a transfusões sanguíneas em receptores imunodeficientes, produz uma erupção macular inicialmente de palmas das mãos e plantas dos pés, a qual, nos casos graves, evoluiu para uma eritrodermia esfoliativa⁽⁵⁷⁾. Não podem ser esquecidas outras causas de eritrodermia, como reações medicamentosas, pênfigo folicelo, psoríase e linfoma cutâneo, entre outras. A eritrodermia causada por anticonvulsivantes pode se assemelhar às de etiologia infecciosa, com neutrofilia, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. A ausência de descamação nas fases iniciais do quadro não exclui nenhuma destas doenças.

7.2.4. Erupção vesículo-bolhosa ou pustular

A maioria das erupções vesículo-bolhosas tem causa imunológica ou primariamente dermatológica. As etiologias infecciosas incluem varicela, herpes simplex disseminado, eczema herpético, enterovírus e vírus coxsackie. Quando as vesículas são localizadas, por exemplo na mão, pé e boca (“Hand-Foot-and Mouth Disease”), principalmente em crianças, poderão ser atribuídas ao vírus coxsackie A16. Lesões vesiculares podem se converter em pústulas, as quais, em sua forma disseminada, geralmente representam doenças dermatológicas (psoríase pustulosa) ou infecciosas (pseudomonas pustulosa por imersão em água contaminada ou foliculite estafilocócica). Lesões pustulosas associadas a artralgias ou artrite podem ser causadas por gonococemia, meningococemia, endocardite bacteriana, doença de Behçet ou infecção por vírus coxsackie. Na AIDS, lesões pustulosas de aspecto acneiforme sugerem a presença de micoses profundas (paracoccidioidomicose, histoplasmoze e criptococose).

7.2.5. Erupção purpúrica

Lesões purpúricas difusas (petequiais ou equimóticas) requerem sempre uma investigação rápida.

No paciente grave, são geralmente associadas a gangrena periférica, coagulopatia de consumo e choque. A etiologia mais comum, a bacteriana, principalmente por gram-negativos produtores de endotoxinas, mas estafilococos, estreptococos (em pacientes asplênicos), listéria e fungos podem produzir quadro semelhante. Doenças infecciosas virais (coxsackie, echovírus, Epstein-Barr, CMV, sarampo atípico e febres hemorrágicas virais), riquetsioses (todas com exceção da febre Q) e protozooses (malária falcípara) também produzem “rashes” purpúricos. Entre as causas não-infecciosas, estão os vários tipos de trombocitopenia e de vasculite necrotizante (que geralmente produzem púrpura palpável, de etiologia auto-imune ou medicamentosa) e as erupções purpúricas causadas por capilarite, em que há extravasamento de sangue do vaso sem lesão da parede vascular.

7.2.6. Enantema

São erupções presentes em mucosas, que devem ser cuidadosamente pesquisadas (na cavidade oral, nariz, conjuntiva, vagina, reto e glândula) em todos os casos de exantema. Nas reações alérgicas as mucosas estão freqüentemente envolvidas. Na rubéola, as manchas de Koplick são patognomônicas, apresentando cor acinzentada sobre pontilhado avermelhado na mucosa jugal do último molar. Língua bastante avermelhada (“em framboesa”) sugere doença de Kawasaki, síndrome do choque tóxico ou escarlatina. Nesta e na mononucleose infecciosa podem surgir petéquias no palato. Úlceras orais e nasais são comuns em várias doenças imunológicas que apresentam exantemas (LES, doença de Behçet, síndrome de Reiter) e também em infecções por vírus coxsackie.

7.3 Erupção cutânea em pacientes imunossuprimidos

Trata-se de problema bastante complexo devido ao grande número de microorganismos, muitos deles atípicos, que podem infectar estes pacientes, além de inúmeras causas não-infecciosas (alérgicas, neoplásicas, auto-imunes, idiossincráticas). Nestes casos, devem ser obtidas biópsias das lesões cutâneas e, além da histopatologia convencional, serem empregados os métodos mais ápidos e sensíveis para identificação de microorganismos (culturas, imunofluorescência, imunohistoquímica, biologia molecular).

A infecção pelo HIV comumente produz erupções cutâneas, muitas vezes acompanhadas de febre. Na fase aguda, logo após a exposição ao HIV, muitos

TABELA XIV: CAUSAS DE ERUPÇÃO CUTÂNEA E FEBRE

Erupção máculo-papular

- Doenças virais: sarampo, rubéola, eritema infeccioso, hepatite B, coxsackie, echovírus, CMV
- Eritema polimorfo: idiopático, infeccioso, alergia medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson

Erupção nodular

- Nódulos frios: fungos (*Candida*, blastomicose, histoplasmosse, esporotricose), bactérias (*Nocardia*, micobactérias atípicas)
- Eritema nodoso: infeccioso (estreptococcia, tuberculose, sífilis, lepra), alergia a drogas, doenças auto-imunes, sarcoidose, leucemia, gravidez

Eritema difuso

- Eritrodermia esfoliativa: síndromes do choque tóxico, de Stevens-Johnson, estafilocócica da pele escaldada; necrólise tóxica epidérmica
- Outras causas: reação medicamentosa, pênfigo foliáceo, psoríase, linfoma cutâneo

Erupções vesículo-bolhosas

- Causas imunológicas ou dermatológicas
- Infecções: varicela, herpes simplex, eczema herpético, enterovírus, coxsackie

Erupções pustulares

- Doenças dermatológicas (psoríase pustulosa) ou infecciosas (*Pseudomonas* pustulosa ou foliculite estafilocócica)
- Associadas a artropatias: gonococemia, meningococemia, endocardite bacteriana, doença de Behçet, vírus coxsackie
- Associadas a AIDS: paracoccidioidomicose, criptococose, histoplasmosse

Erupções purpúricas

- Infecções: bacilos gram-negativos, estafilococo, estreptococo, fungos, listéria, muitos vírus e riquetsias, *P.falciparum*
- Causas não-infecciosas: trombocitopenias, vasculite necrotizante (auto-imune, medicamentosa), capilarites

Enantema

- Infecções: rubéola (mancha de Koplik), escarlatina (língua “em framboesa”), mononucleose infecciosa, coxsackie
- Causas não-infecciosas: doença de Kawasaki, LES, doença de Behçet, síndrome de Reiter

pacientes desenvolvem uma “doença de soroconversão, semelhante à mononucleose infecciosa, com febre, mialgia, cefaléia, urticária, meningite asséptica e um “rash” maculopapular geralmente confinado ao tronco. Lesões dermatológicas primárias na AIDS incluem dermatite seborréica, psoríase, ceratoderma blenorrágica da síndrome de Reiter, ictiose, melano-dermia, tumores, síndrome da unha amarela, erupção papular prurítica, vitiligo, teleangiectasias no tórax anterior e alopecia. Manifestações orais incluem candidíase, leucoplasia pilosa, infecção herpética e sarcoma de Kaposi. Reações a droga são comuns em pacientes com AIDS; cerca de 50% dos tratados com trimetoprim-sulfametoxazol desenvolvem “rash” maculopapular eritematoso difuso acompanhado de febre, podendo evoluir para epidermólise e descamação (síndrome de Stevens-Johnson). Quadro semelhante pode se seguir ao uso de outras drogas, como pentamidina, dapsona e antibióticos.

8. SÍNDROME DA LIBERAÇÃO DE CITOCINAS

Nos últimos anos, com o avanço do conhecimento básico e aplicado da cascata inflamatória, a liberação maciça de citocinas tem sido reconhecida como mecanismo fisiopatológico central em uma série de condições clínicas de apreciável gravidade (Tabela XV). Nestas doenças, o estímulo inflamatório desencadeante tem como alvo primário o sistema macrofágico, que secreta, direta ou indiretamente, um conjunto de citocinas (principalmente IL-1, IL -2, IFNs e TNF), as quais, por seu efeito cascata, ativam vários outros sistemas efetores (neutrófilos, coagulação, endotélio vascular), produzindo múltiplas repercussões clínicas. Estas vão desde manifestações relativamente benignas (febre, leucocitose, hipermetabolismo) observadas transitoriamente em pacientes tratados com fatores de crescimento ou cronicamente em pacientes infectados pelo HIV até os quadros catastróficos da insuficiência orgânica múltipla (IOM) provocada pelo choque endotóxico e por outras causas^(12,46)(Figura 1).

Apesar da importância reconhecida das citocinas como mecanismo patogênico nestas situações clínicas, a denominação “síndrome das citocinas” ou “síndrome da liberação de citocinas” tem sido at, agora empregada de modo limitado. Ela, usada, por exemplo, para a ativação imunológica observada em alguns casos no início da hematopoese em transplante de medula óssea⁽³³⁾ ou como complicação da imunoterapia com anticorpo monoclonal anti-CD3.

O melhor modelo da síndrome de liberação de citocinas ainda é o choque circulatório provocado por endotoxinas de bactérias gram-negativas (LPS), as quais ativam macrófagos e produzem, pela cadeia de eventos descrita acima, uma lesão global da microcirculação (Figura 1-C), responsável pela insuficiência de múltiplos órgãos (Tabela XVI). Outros microorganismos (bactérias gram-positivas, vírus, fungos e protozoários), particularmente em pacientes imunodeprimidos, podem produzir a mesma resposta inflamatória, levando à IOM. Do mesmo modo, a ativação intravascular generalizada de células inflamatórias levando a lesões endoteliais e parenquimatosas constitui o mecanismo patogênico comum à síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) (mais do que uma insuficiência respiratória isolada) e à IOM secundária a politraumatismo, grandes cirurgias e pancreatite aguda.

Há várias evidências clínicas e laboratoriais de que, uma vez desencadeado o processo patológico, a evolução clínica da IOM depende muito mais da resposta inflamatória do hospedeiro do que do agente etiológico. Podemos sumarizar estas evidências do seguinte modo:

- 1) Há grande similaridade na apresentação clínica da IOM associada ou não a agentes infecciosos (cho-

TABELA XV: CAUSAS DA SÍNDROME DE LIBERAÇÃO DE CITOCINAS

Insuficiência orgânica múltipla

- Choque séptico
- Traumatismos graves
- Grandes cirurgias
- Queimaduras
- Pancreatite aguda
- Síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA)

Terapêutica imunológica

- Citocinas (IL-2, fatores de crescimento, IFN- γ ou α)
- Anticorpos monoclonais (anti-CD3)

Transplante de medula óssea

- Início da função do enxerto

Infecção pelo HIV

- que séptico clássico e “estado séptico” sem comprovação microbiológica),
- 2) frequentemente são acometidos órgãos distantes dos inicialmente lesados,
 - 3) com um período de latência de dias a semanas entre a lesão primária e o desenvolvimento das disfunções orgânicas,
 - 4) o foco séptico não, identificado clinicamente ou na autópsia em 30% dos óbitos por IOM ,
 - 5) os avanços no tratamento das infecções sistêmicas não reduziram a mortalidade da IOM (de 50 a 80%),
 - 6) há uma correlação, em vários estudos, dos níveis aumentados e mantidos de citocinas (IL-1, IL-8, TNF e principalmente IL-6) com o prognóstico da IOM.

O relativo insucesso da terapia etiológica da IOM, mencionado acima, associado aos resultados desapontadores obtidos com o uso de megadoses de corticoesteróides em estudos controlados, tem levado a tentativas de desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas para a IOM , dirigidas mais especificamente aos fatores patogênicos potencialmente rele-

vantes⁽⁴⁶⁾. Assim, estão sendo testados ou preparados para tal, os anticorpos policlonais anti-endotoxina, já disponíveis comercialmente, com resultados controversos, anticorpos monoclonais anti-citocinas (IL-1, TNF, IL-6, IL-8) ou dirigidos contra outras substâncias pró-inflamatórias (fator tissular ativador da coagulação, moléculas de adesão), inibidores solúveis de citocinas (IL-1RA , TNFr) ⁽¹⁵⁾ e mesmo citocinas inibitórias da reação inflamatória (TGF- β , IL-10). Enquanto estes estudos não produzem as armas terapêuticas eficientes para bloquear a IOM, os clínicos continuam a oferecer o melhor tratamento de suporte possível para estes casos e, baseados em resultados anedóticos, não controlados, costumam empregar, como recurso extremo, altas doses de corticoesteróides na tentativa de inibir a casacata inflamatória como um todo e, particularmente, a produção e liberação de citocinas. Embora tenha efeito decepcionante na maioria dos casos de IOM estabelecida, os corticoesteróides são eficientes em síndromes mais limitadas, como na SARA inicial, na toxicidade a fatores de crescimento e na liberação de citocinas observada no início da função hematopoética do transplante de medula óssea.

TABELA XVI: CRITÉRIOS CLÍNICO-LABORATORIAIS DE INSUFICIÊNCIA ORGÂNICA MÚLTIPLA

ÓRGÃO OU SISTEMA	DISFUNÇÃO DEFINIDA	INSUFICIÊNCIA GRAVE
Pulmão	Hipóxia exigindo ventilação	SARA progressiva
Fígado	Bilirrubina >2-3 mg/dl, testes funcionais >2x do normal	Bilirrubina >8-10mg/dl
Rim	Oligúria <500 ml/24h e creatinina >2-3 mg/dl	Necessidade de diálise
Aparelho digestivo	Íleo e intolerância a alimentação enteral	Úlceras de estresse e colecistite acalculosa
Sangue	TP/TTP > 25%, plaquetas <50-80.000/ul	Coagulação intravascular disseminada
SNC	Confusão, desorientação	Coma progressivo
Coração e vasos	Diminuição da fração de ejeção ou síndrome de extravasamento capilar	Resposta hipodinâmica refratária a suporte inotrópico

SNC: sistema nervoso central, TP: tempo de protrombina, TTP: tempo de tromboplastina parcial. SARA: Síndrome da angústica respiratória do adulto.

Adaptada da ref. 12.

III. TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA FEBRE E DA HIPERTERMIA

9.1. Prós e contras ao uso de antipiréticos

Como foi discutido acima (Secção 2.2.), há muitas evidências em animais e em estudos *in vitro* com tecidos humanos de que a febre estimula uma série de funções imunológicas, colaborando deste modo para a defesa contra infecções e neoplasias^(25,26,41). Em alguns poucos estudos clínicos, demonstrou-se também uma correlação entre a manutenção da febre e a redução da morbidade/mortalidade em uma variedade de infecções, o que não foi observado em outros estudos^(25,50). Em adição, febre, induzida por malária iatrogênica ou por métodos físicos, foi utilizada no passado para o tratamento da sífilis e da gonorréia, e a hipertermia tem sido utilizada como terapêutica de neoplasias⁽⁵⁰⁾; nestes estudos, temperaturas de até 42°C por 4 horas têm sido toleradas sem produzir lesões irreversíveis. Por outro lado, além de produzir várias manifestações desagradáveis (vide Secção 2.3.), a febre aumenta o metabolismo basal (13% de elevação do consumo de oxigênio para cada 1°C acima de 37°C), o que pode agravar cardiopatias, pneumopatias e encefalopatias pré-existentes, causa desidratação (perdas de 300-500 ml/m² para cada 1°C acima de 37°C para adultos), delírios em idosos, convulsões em crianças, aumento do consumo de plaquetas e tem efeitos teratogênicos no feto^(16,20). Em situações crônicas, a febre é acompanhada de várias alterações metabólicas (hipercatabolismo muscular e ósseo, proteinúria, hipercalcúria) que podem ter conseqüências patológicas (Tabelas IV e VIII). Em razão destas informações contrastantes, há uma grande controvérsia na literatura e na prática médica sobre a conveniência ou não da terapia antipirética nas várias situações clínicas, tanto em adultos como em crianças.

Em primeiro lugar, é necessário decidir se o aumento de temperatura observado constitui realmente febre ou hipertermia, sendo esta última sempre tratada, predominantemente através de métodos físicos de resfriamento (vide Secção 10). Do mesmo modo, todos os estados febris em que a temperatura corporal atinge ou excede 41°C (**hiperpirexia**) devem também serem tratados, pelo risco de lesões graves e irreversíveis, principalmente no SNC. Nestes casos, o emprego de métodos físicos juntamente com os antipiréticos (mas não isoladamente, devido ao efeito rebote), acelera a queda da temperatura.

Na maioria dos pacientes portadores de infecções agudas, de qualquer etiologia, que apresentam respostas febris de grau leve ou moderado e cujos sintomas acompanhantes sejam toleráveis, não parece haver benefício da terapia antipirética. O emprego desta deprivaria o organismo de um estímulo significativo para seus mecanismos de defesa e de um parâmetro proeminente para monitorização da doença, além de estar associada a efeitos adversos nada desprezíveis. Na prática, na maioria das vezes a febre é suprimida desnecessariamente através de prescrições estereotipadas de antitérmicos (“30 gotas de dipirona VO se T > 37.8°C”) ou pelo público leigo alarmado pela associação da febre com sintomas desconfortáveis ou com uma pretensa correlação de febre alta com a gravidade da doença básica.

Por outro lado, pelos efeitos nocivos mencionados acima, a resposta febril, mesmo de curta duração, pode oferecer riscos significativos para pacientes com disfunções cardíacas, pulmonares e cerebrais, particularmente idosos, mulheres grávidas, crianças com história de convulsões febris e pacientes trombocitopênicos. Em doenças crônicas, o processo inflamatório associado à febre prolongada também produz significativa morbidade, causando consumo de massa muscular e desnutrição, que pode chegar a caquexia e osteoporose. Nestas situações, evidentemente, está indicada a terapia antitérmica, mas, como indicado na Tabela IV, os AINE não suprimem todas as manifestações associadas à febre.

9.2. Mecanismo de ação dos antipiréticos

A maioria das drogas antipiréticas são inibidoras da enzima cicloxigenase, bloqueando a produção de prostaglandinas no hipotálamo e interrompendo a cadeia metabólica que leva à resposta febril (Figuras 2 e 3). A demonstração recente da existência de pelo menos duas isoformas de cicloxigenases, uma constitutiva de praticamente todas as células do organismo e estimulada por eventos fisiológicos (COX -1) e outra induzida em macrófagos e outras células através de estímulos inflamatórios (COX -2)^(34, 53) ter grande impacto no entendimento do mecanismo de ação dos antipiréticos e no seu uso clínico (Figura 6). **Todos os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) (aspirina, indometacina e muitos outros) possuem ação antipirética, mas apresentam variados e profundos efeitos adversos (antiplaquetários, ulcerogênicos, nefrotóxicos e outros), porque são muito mais potentes inibidores da COX -1 do que da**

COX -2, o que tem levado ao emprego de agentes antitérmicos mais seletivos, como o acetaminofeno. Esta droga exibe pouca ação anti-ciclooxigenase e, por tanto, anti-inflamatória e tóxica, em tecidos periféricos, mas é potente inibidora da ciclooxigenase no SNC, o que explica sua ação antitérmica⁽⁵³⁾. Especula-se que o acetaminofeno seja convertido em metabolitos ativos no SNC⁽²⁰⁾, onde exerceria sua ação antipirética provavelmente bloqueando uma terceira isoforma de ciclooxigenase, a COX-3, como sugerido por Vane⁽⁵³⁾. Por outro lado, a dipirona, que também, empregada como antipirético seletivo, possui ação anti-ciclooxigenase periférica⁽¹⁹⁾, mas seu efeito antitérmico parece ser mediado pela inibição de IL-8, em uma via pirogênica intermediada pelo CRF e independente das prostaglandinas^(8,62,63). É bastante provável, entretanto, que a dipirona também bloqueie a COX -2 (ou 3) no SNC, dada a sua extrema eficiência como antitérmico. Seu uso, porém, é limitado pela supressão idiossincrática da hematopoese, podendo causar agranulocitose e, mais raramente, anemia aplástica. Uma outra substância usada como antitérmico seletivo, o ácido mefenâmico, na re-

alidade exibe nítida atividade anti-ciclooxigenase periférica, sendo empregado como anti-inflamatório na artrite reumatóide e como anti-prostaglandina no tratamento de dismenorréia. **Portanto, tanto a dipirona como o cidomefenâmico inibem a síntese de prostaglandinas e tromboxane A₂ e não podem ser considerados como antitérmicos seletivos, apesar de largamente utilizados como tal e mesmo o acetaminofeno inibe ligeiramente a atividade da COX -1⁽³⁴⁾.** O fato desta inibição ser reversível, ao contrário do bloqueio irreversível da aspirina sobre as ciclooxigenases, coloca-os, em relação ao mecanismo de ação terapêutica e tóxica, no mesmo grupo dos AINE não aspirínicos, como a indometacina e o diclofenac. É possível que outros fatores, farmacocinéticos (meia vida curta) ou moleculares (órgão-especificidade), expliquem a aparente inocuidade da dipirona, dos mefenamatos e do acetaminofeno no tratamento de pacientes febris trombocitopênicos ou ulcerosos. Finalmente, a redundância de vias metabólicas termogênicas pode explicar, em algumas situações clínicas, a eficiência de um agente antitérmico quando outro falha; a febre associada a neoplasias,

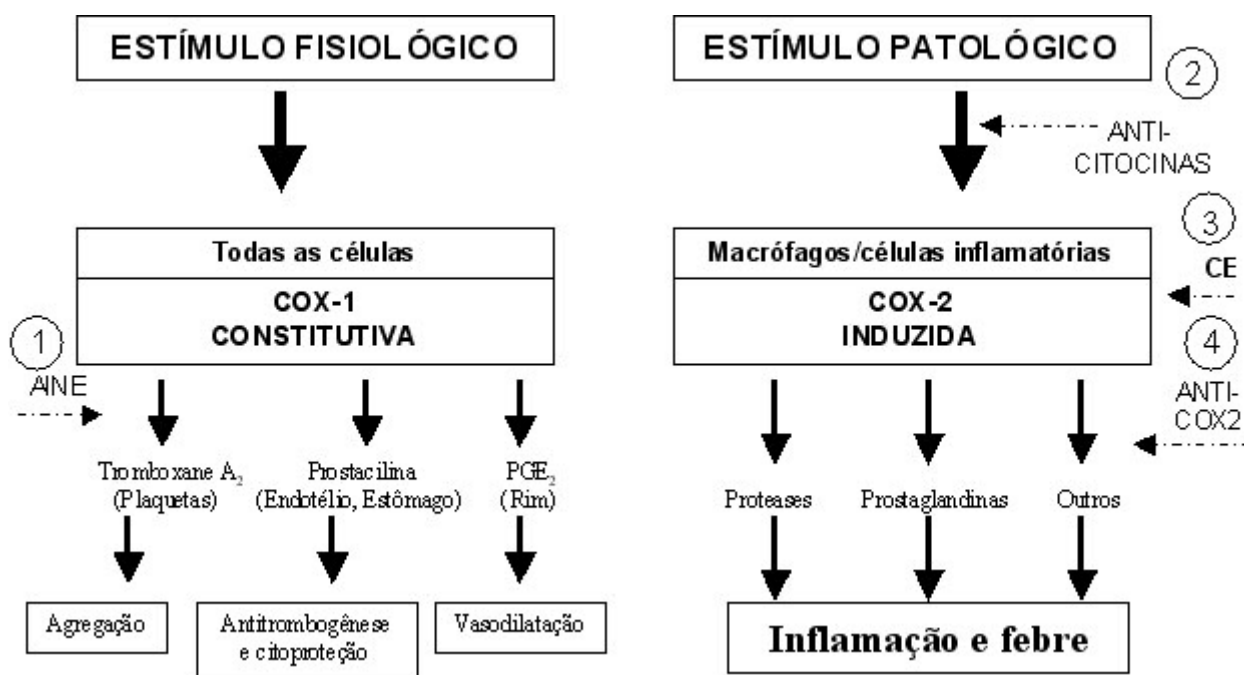


Figura 6 - Mecanismos de ação das duas isoformas conhecidas de ciclooxigenase (COX-1 e COX-2). Os efeitos terapêuticos dos antitérmicos seriam devidos à inibição da COX-2, enquanto os efeitos colaterais ocorreriam pela inibição da COX-1. Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) clássicos, do tipo aspirina, são muito mais ativos para bloquear a COX-1 do que a COX-2 (1). A inibição da COX-2 poderia se realizar em vários níveis, por anticorpos ou antonistas de citocinas (2) pelo bloqueio da indução da COX-2 por corticosteróides (CE) (3) ou por inibição seletiva de sua atividade enzimática (4). Adaptada das ref. 34 e 53.

por exemplo, é considerada mais responsiva à indometacina e ao naproxeno do que à aspirina e ao acetaminofeno.

Dada a exigüidade de opções terapêuticas na antipirese (a dipirona, por exemplo, é o único antitérmico disponível para uso endovenoso, mas é proscrita em países do hemisfério norte), o desenvolvimento de novos produtos está sendo perseguido avidamente, sendo os principais candidatos atualmente os inibidores da IL-1, sejam anticorpos monoclonais, sejam antagonistas solúveis de seu receptor como a IL-1RA^(15, 46) e os novos AINE que poderão bloquear seletivamente a atividade da COX -2^(34, 53). Os glicocorticóides são também poderosos antipiréticos, atuando em diversas vias pirogênicas:

- 1) no bloqueio da metabolização do ciclo araquidônico, tanto da sua liberação pela fosfolipase A2 como da indução da expressão de COX 2⁽³⁴⁾,
- 2) no bloqueio, mediado pela lipocortina-1, da liberação e das ações biológicas do CRF⁽⁶³⁾ e
- 3) pela interferência na transcrição do RNA m de várias citocinas pró-inflamatórias, entre as quais a IL-1, IL-8 e TNF (Figura 2).

Assim, ao contrário dos AINE, os corticoesteróides têm uma ação anti-inflamatória mais ampla, revertendo aquelas manifestações clínicas mediadas por estas citocinas, inclusive por um mecanismo independente das prostaglandinas (Tabela IV). Entretanto, os múltiplos efeitos colaterais dos corticoesteróides, principalmente sobre a função fagocítica e linfocitária, limitam seu emprego como antipirético a situações em que o processo inflamatório em si constitui um importante fator patogênico (meningite bacteriana complicada por vasculite, pericardite tuberculosa, síndrome da angústia respiratória do adulto, por exemplo) e em FOI não diagnosticada, mas em que se excluiu, com razoável probabilidade, uma etiologia infecciosa.

Finalmente, há um grupo de drogas de ação central que pode ser utilizada como adjuvante da antipirese pela sua propriedade de inibir os tremores musculares geradores do aumento de temperatura; são elas a morfina, a meperidina e a clorpromazina⁽²⁰⁾. Devem ser utilizadas com cautela devido aos seus efeitos colaterais (hipotensão arterial e depressão res-

piratória); além disto, os fenotiazínicos combinados aos anticolinérgicos produzem hipertermia.

10. HIPERTERMIA

Fisiopatologicamente, as hipertermias diferenciam-se dos estados febris porque nelas o limiar térmico hipotalâmico está preservado e o aumento da temperatura corporal ocorre por excesso de produção e/ou falência de dissipação de calor ou ainda por disfunção do centro termorregulador (Tabela XVII)^(38, 44). Este último mecanismo é o mais raro e o mais difícil de se documentar. Embora fisiologicamente distintas, febre e hipertermia não podem ser distingüidas pela magnitude ou pelo padrão de elevação térmica. Há quatro formas de síndromes clínicas associadas ao aumento da temperatura ambiental (vide abaixo), formando um espectro de alterações superponíveis que acometem preferencialmente indivíduos idosos, particularmente os alcoólatras, cardiopatas, psicopatas ou usuários de medicamentos que interferem na resposta vasomotora cutânea (neurolépticos, anticolinérgicos, diuréticos).

10.1. Conseqüências clínicas da hipertemia

As características clínicas das principais síndromes térmicas são apresentadas abaixo e sumariadas na Tabela XVIII.

1) Câimbras térmicas

São as mais benignas, acometendo as extremidades em seguida a exercícios musculares intensos. São causadas por perdas salinas pela sudorese, repostas apenas com água. A temperatura corporal estará normal ou ligeiramente elevada.

2) Exaustão térmica

Também conhecida como prostração térmica, provavelmente é a mais comum das síndromes térmicas. O paciente sente fraqueza e sede, com uma variedade de sintomas neuropsicológicos (ansiedade, cefaléia, vertigem, parestesias, histeria, dificuldade de concentração e confusão mental). O quadro pode evoluir para síncope ou choque térmico.

TABELA XVII: CAUSAS DE HIPERTERMIA**Excessiva produção de calor**

- Exercício físico
- Choque térmico (por exercício)*
- Hipertermia maligna da anestesia
- Catatonía letal
- Tireotoxicose
- Feocromocitoma
- Intoxicação por salicilato, cocaína ou anfetamina
- "Delirium tremens"
- Estado epiléptico
- Tétano generalizado

Reduzida dissipação de calor

- Choque térmico (clássico)*
- Desidratação
- Disfunção autonômica
- Agentes colinérgicos
- Vestuários excessivamente oclusivos

Disfunção hipotalâmica

- Acidentes cerebrovasculares
- Encefalite
- Trauma cerebral
- Sarcoidose e infecções granulomatosas
- Síndrome neuroléptica maligna*

*Patogênese multifatorial.

Adaptada da ref. 44.

3) Síncope térmica

É uma perda súbita da consciência causada por vasodilatação cutânea e conseqüente hipotensão sistêmica e cerebral. A pele estará fria e úmida, as pupilas dilatadas, o pulso rápido e se observa hipotensão ortostática (redução da PA sistólica >20 mm/Hg quando se passa da posição supina para ortostática).

4) Choque térmico ou internação

Constitui uma emergência médica, iniciando-se subitamente por sintomas neurológicos difusos se-

melhantes aos observados na exaustão térmica e evoluindo para inconsciência, coma e falência orgânica múltipla, com coagulação intravascular disseminada. A pele estará quente e seca, a temperatura geralmente acima de 41°C e a mortalidade é alta. O choque térmico pode acometer, em sua **forma clássica**, indivíduos idosos sedentários portadores de doenças crônicas em dias excessivamente quentes ou, **em sua forma secundária a exercícios físicos**, indivíduos saudáveis, geralmente atletas ou militares, mal aclimatizados a ambientes quentes e úmidos.

10.2. Fisiopatologia e tratamento

A fisiopatogênese das várias síndromes térmicas é comum, incluindo desidratação (tanto aquosa como salina), aumento de produção de calor por exercício excessivo e, principalmente, falha dos mecanismos de eliminação de calor, comprometidos por condições mórbidas pré-existentes, medicamentos e imersão em ambiente adverso (quente e úmido). A magnitude da produção térmica, dos defeitos de adaptação cardiovascular e da temperatura/umidade ambientais determinam a gravidade do quadro clínico da hipertermia, a qual, ao contrário dos estados febris, deve sempre ser tratada. As medidas terapêuticas variam desde a simples reposição hidrosalina por via oral e repouso nas câimbras térmicas até o suporte hemodinâmico integral no choque térmico. Em todos os casos de hipertermia, a temperatura corporal deve ser reduzida com o emprego de métodos físicos (ar condicionado e ventiladores, compressas e banhos frios, massagem cutânea para estimular vasodilatação e circulação do sangue, administração de fluidos gelados no estômago, cólon ou peritônio ou mesmo circulação extracorpórea) e não com o uso de antipiréticos, que são ineficientes nesta situação. Em situações selecionadas, a terapêutica medicamentosa da hipertermia poder ser dirigida à inibição da contração muscular (pelo emprego do dantrolene na hipertermia maligna induzida pela anestesia) ou à potenciação de receptores dopaminérgicos (pela bromocriptina na síndrome neuroléptica maligna induzida por drogas antipsicóticas) (Figura 3).

TABELA XVIII: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS SÍNDROMES TÉRMICAS

SÍNDROME	POPULAÇÃO-ALVO	PATOGÊNESE	Tº	PELE	SINAIS E SINTOMAS
Cãimbras térmicas	Trabalhadores ou atletas exercitantes	Perda salina	N	Úmida	Consciente, espasmo muscular
Exaustão térmica	Idosos tomando diuréticos ou qualquer ↓ um com ingestão hídrica	Depleção hídrica ou salina	↑	Idem	Fraqueza, alterações neurológicas, desidratação
Síncope térmica	Idem	Vasodilatação cutânea	↑	Idem	Taquicardia, hipotensão ortostática
Choque térmico - Clássico	Idosos com doenças crônicas	↓ dissipação de calor	↑↑	Quente e seca	Calafrios seguidos de alterações neurológicas, ↑ PA , coma, IOM
- P/ exercício	Atletas ou militares mal aclimatizados	↑ produção de calor	↑↑	Quente e úmida	Alterações psíquicas seguidas das mesmas manifestações acima

IOM: insuficiência orgânica múltipla. Adaptada das refs. 38 e 44.

11. CONCLUSÕES

Os estudantes que estão iniciando agora sua formação clínica, e mesmo os residentes que a estão completando, exercerão a maior parte de sua vida profissional no próximo século. As mudanças experimentadas pela prática médica nesta última década já produzem profundas contradições no perfil do atendimento médico, as quais se acentuarão consideravelmente nos próximos anos. O explosivo avanço tecnológico da Medicina, traduzido em métodos diagnósticos e terapêuticos cada vez mais sofisticados e dispendiosos, coloca o profissional médico no centro de uma complexa equação de interesses e prioridades. Ela inclui as pressões da sociedade e das empresas geradoras da nova tecnologia, no sentido de que ela seja usada, dos órgãos financiadores da saúde, para que os custos sejam reduzidos, e da sua própria consciência profissional, exigindo a melhor atenção médica para o paciente. Esta, infelizmente, nem sempre é fácil de ser determinada em face da avalanche caótica de informação científica, e até pseudo-científica, disponível ao profissional e dos interesses extra-científicos envolvidos nas pressões mencionadas acima. A prioridade do paciente também não ser preservada simplesmente ignorando os novos conhecimentos e tecnologias, os quais, como procuramos demonstrar nesta revisão, muitas vezes se traduzem em condutas clínicas de alto benefício para o doente.

Mesmo a avaliação de um problema clínico comum e milenar como a febre coloca o médico face a vários dilemas e representa um desafio a sua competência profissional. Até há poucos anos, por exemplo, a resposta febril era considerada como originada de pirogênios endógenos de natureza indefinida, secretados por neutrófilos e, que, por seus efeitos deletérios, teria de ser tratada sintomaticamente em todos os casos, utilizando-se drogas antipiréticas de mecanismo de ação desconhecido e possuindo vários efeitos colaterais. Hoje, sabe-se que a febre, mediada pela ação central de citocinas pirogênicas macrofágicas (IL-1, IL-6, TNF, IFN, entre outras), diretamente ou via prostaglandinas, integrando a reação inflamatória aguda e desempenhando funções predominantemente protetoras. Assim, apesar do desconhecimento e preconceito ainda existentes na classe médica e na população ainda levarem ao uso automático de antipiréticos em praticamente todos os episódios febris, esta situação deverá evoluir, no futuro, para a necessidade de avaliação criteriosa dos riscos e benefícios da antipirese em qualquer caso de febre. Além disto, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (como inibidores de interleucinas pirogênicas ou de bloqueadores seletivos das cicloxigenases) exigir do médico, antes de prescrever um antipirético, o conhecimento da cascata inflamatória, com suas várias redes (de citocinas, de prostaglandinas, de hormônios criogênicos e de outros mediadores) intervindo

na fisiopatogênese da condição clínica que está sendo tratada. Esta informação deverá estar disponível nos próximos anos para a maioria das doenças febris e não poderá ser ignorada na prática médica.

AGRADECIMENTOS

Aos Profs. Alcyone A. Machado (FMRP), Ana M.F. Roselino (FMRP), Fernando Q. Cunha (FMRP), Gustavo Ballejo (FMRP), Glória E. P. de Souza (FCFRP), Irene Pel (FCFRP) pela revisão do ma-

nuscrito, aos Profs. José R. Lambertucci (UFMG) e Jane Mitchell (Brompton Hospital, Londres) pelo fornecimento de material bibliográfico e às Dras. Ana Beatriz P. L. Stracieri (HCFMRP) e Júlia Jeng (HCFMRP) pela coleta de dados clínicos sobre a casuística de febre de origem indeterminada do HCFMRP. Aos Srs. Alex A. Silva e Rodrigo Dias pelo auxílio no preparo das figuras e à FAEPA/HCRP, FUNDHERP e ao Convênio FINEP/BID/USP 66.93.0079.00 pela aquisição de material bibliográfico.

VOLTARELLI, J. C. Fever and inflammation. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 27, n. 1/2, p. 7-48, jan./june 1994.

ABSTRACT: This review is divided in three parts. In the first one, fever is integrated to the inflammatory response, particularly to the acute phase reaction, since most pyrogens (exogenous and endogenous) mediate both responses. Pathogenetic and regulatory mechanisms of these responses are discussed, as well as their protective and harmful effects, concluding with a critical analysis of laboratory evaluation of inflammatory activity in human diseases. In the second part, pathophysiology and clinical significance of the elevation of body temperature in selected clinical conditions are discussed. Thus, many variables involved in the definition of fever are considered, as well as the increasingly limited role of fever patterns, and the problem of fever of undetermined origin is subdivided in its clinical circumstances (classical, nosocomial, neutropenic or HIV-associated). The problem of fever and skin rash is offered a systematic approach, as well as the pathophysiology and diagnosis of the chronic fatigue syndrome, of benign fevers, of the syndrome of multiple organ failure and of the clinical syndromes associated to hyperthermia. Finally, in view of new information available on the participation of several cytokines and other inflammatory mediators in protective or pathological functions of fever, and on the mechanisms of action of antipyretic drugs, some guidelines are presented to help clinicians to indicate and select antipyretic therapy in fever and hyperthermia.

UNITERMS: Fever. Inflammatory Response. Acute Phase Reaction. Fever of Unknown Origin. Antipyretics.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ABBAS, A. K.; LITCHMAN, A. H.; POBER, J. S. eds. 2. ed. Cellular and molecular immunology. Philadelphia, W. B. Saunders, 1994. cap. 12, p. 239-60: Cytokines
- 2 AKIRA, S.; KISHIMOTO, T. IL-6 and NF-IL6 in acute-phase response and viral infection. *Immunol. Rev.*, v. 127, p. 25-50, 1992.
- 3 BADARO, R. et al. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *N. Engl. J. Med.*, v. 322, p. 16-21, 1990.
- 4 BALLOU, S. P.; KUSHNER, I. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv. Intern. Med.*, v. 37, p. 313-36, 1992.
- 5 BALLOU, S. P.; KUSHNER, I. Laboratory evaluation of inflammation. In: KELLEY, W. N. et al., ed. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993. p. 671-80.
- 6 BAUMANN, H.; GAULDIE, J. The acute phase response. *Immunol. Today*, v. 15, p. 74-80, 1994.
- 7 BRUSCHE, J. L.; WEINSTEIN, L. Fever of unknown origin. *Med. Clin. North Am.*, v. 72, p. 1247-61, 1988.
- 8 CARDOSO, R. A.; SILVA, C. A. A.; MELO, M. C. C.; ZAMPONIO, A. R.; PELA, I. R.; FERREIRA, S. H.; SOUZA, G. E. P. Dipirona inibe a resposta febril induzida por IL-8, mas não por CRH, em ratos. Reunião Anual da Federação das Sociedades de Biologia Experimental. Caxambu, 1994. p. 256

- 9 COCEANI, F. Prostaglandins and fever: facts and controversies. In: MACKOWIAK, P. A. Fever: basic mechanisms and management. New York, Raven Press, 1991. p. 59-69.
- 10 CR AIG, E. A.; GROSS, C. A. Is hsp 70 the cellular thermometer? Trends Biochem. Sci., v. 16, p. 135-40, 1991.
- 11 CUSH, J. J. et al. Correlation of serologic indicators of inflammation with effectiveness of nonsteroidal antiinflammatory drug therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., v. 33, p. 19-28, 1990.
- 12 DEITCH, E. A. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. Ann. Surg., v. 216, p. 117-34, 1992.
- 13 DINARELLO, C. A. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. Adv. Immunol., v. 44, p. 153-206, 1989.
- 14 DINARELLO, C. A. Endogenous pyrogens: the role of cytokines in the pathogenesis of fever. In: MACKOWIAK, P. A. Fever: basic mechanisms and management. New York, Raven Press, 1991. p. 23-48.
- 15 DINARELLO, C. A. Role of interleukin-1 in infectious diseases. Immunol. Rev., v. 127, p. 119-46, 1992.
- 16 DINARELLO, C. A.; WOLFF, S. M. Pathogenesis of fever and the acute phase response. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E., DOLIN, R. eds. Principles and practice of infectious diseases. 4 ed. New York, Churchill Livingstone, 1995. p. 530-6.
- 17 DO NADI, E. A.; PETEAN, F. C.; VOLTARELLI, J. C. Abordagem clínica do paciente reumático. Medicina. Ribeirão Preto, v. 25, p. 251-97, 1992.
- 18 DURACK, D. T.; STREET, A. C. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. Curr. Clin. Top. Infect. Dis., v. 11, p. 35-51, 1991.
- 19 ELDOR, A.; ZYLKER-KATZ, E.; LEVY, M. The effect of oral administration of dypirone on the capacity of blood platelets to synthesize thromboxane A2 in man. Eur. J. Clin. Pharmacol., v. 26, p. 171-6, 1984.
- 20 GELFAND, J. A.; DINARELLO, C. A.; WOLFF, S. M. Fever, including fever of unknown origin. In: ISSELBACHER, K. J. et al, eds. Harrison's principles of internal medicine, New York, McGraw-Hill, 1994. p. 81-9.
- 21 GRUNFELD, C.; FEINGOLD, K. R. Tumor necrosis factor, interleukin and interferon induced changes in lipid metabolism as part of host defense. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., v. 200, p. 224-7, 1992.
- 22 HOLLAND, S. M. et al. Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacterial infection with interferon gamma. A preliminary report. N. Engl. J. Med., v. 330, p. 1348-55, 1994.
- 23 HOLMBERG, L. A.; SEIDEL, K.; LEI-SERNRING, W.; TOROK STORB, B. Aplastic anemia: analysis of cytokine production in long-term marrow cultures. Blood. 1994. /No prelo/
- 24 JONES, S. R. Fever in the elderly. In: MACKOWIAK, P. A. ed. Fever: basic mechanisms and management. New York, Raven Press, 1991. p.233-42.
- 25 KLUGER, M. J. Fever: role of pyro-gens and cryogens. Physiol. Rev., v. 71, p. 93-127, 1991.
- 26 KLUGER, M. J. Fever revisited. Pediatrics, v. 90, p. 846-50, 1992.
- 27 LAMBERTUCCI, J. R. ed. Febre: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro, Medsi, 1991. 321 p.
- 28 LAMBERTUCCI, J. R.; GERSPACHER- LARA, R. Febre de origem indeterminada: preceitos, pistas clínicas e exames complementares. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v. 27, p. 31-7, 1994.
- 29 LEVY, J. A. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Microbiol. Rev., v. 57, p. 183-289, 1993.
- 30 LIZZO, G. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N. Eng. J. Med. v. 331, p. 417-24, 1994.
- 31 MACKOWIAK, P. A.; WASSERMAN, S. S.; LEVINE, M. M. A critical appraisal of 98.6° C, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. JAMA, v. 268, p. 1578-80, 1992.
- 32 MIJCH, A. M.; HOY, J. F. Unexplained fever and drug reactions as clues to HIV infection. Med. J. Austr., v. 158, p. 188-9, 1993.
- 33 MILLER, C. B. et al. Aseptic shock syndrome after bone marrow transplantation (BMT). Blood., v. 80, p. 140a, 1992. Supplement 1.
- 34 MITCHELL, J. et al Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. Proc. Natl. Acad. Sci., USA v. 90, p. 11693-7, 1993.
- 35 NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue thermogenesis and fever. In: BARTFAI, T.; OTTOSON, D. eds. Neuro-immunology of fever: Oxford, Pergamon Press, 1992. p. 235-48.
- 36 OP PENHEIM, J. J.; RUSCETTI, F. W.; FALTYNEK, C. Cytokines. In: STITES, D. P.; TERR, A.; PARSLAW, T. G., eds. Basic and clinical immunology, 8. ed. London, Prentice Hall International, 1994. p.105-23.
- 37 PETERSDORF, R. O.; BEESON, P. B. Fever of unexplained origin. Report of 100 cases. Medicine, v. 40, p. 1-30, 1961.
- 38 PETERSDORF, R. G. Hypothermia and hyperthermia. In: ISSELBACHER, K. J. et al., eds. Harrison's Principles of internal medicine. New York, McGraw-Hill, 1994. p. 2473-9.
- 39 POLLA, B. S. A role for heat shock proteins in inflammation? Immunol. Today, v. 9, p. 134-7, 1988.
- 40 POWRIE, F.; COFFMAN, R. L. Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. Immunol. Today, v. 14, p. 270-4, 1993.
- 41 ROBERTS, N. J. Impact of temperature elevation on immunologic defenses. Rev. Infect. Dis., v. 13, p. 462-72, 1991.
- 42 SCHLUEDERBERG, A.; STRAUS, S. E.; GRUFFERMAN, S., eds. Considerations in the design of studies of chronic fatigue syndrome. Rev. Infect. Dis., v. 13, p. S1-140, 1991. Supplement 1.

- 43 SEPKOWITZ, K. A. et al. Fever among outpatients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Arch. Intern. Med.*, v. 153, p. 1909-12, 1993.
- 44 SIMON, H. B. Hypertermia, *New Engl. J. Med.*, v. 329, p. 483-7, 1993.
- 45 SPECK, E. L. Febre e febre de etiologia desconhecida. In: REESE, R. E.; DOUGLAS Jr., R. G., eds. *Doenças infecciosas*. Rio de Janeiro, Medsi, 1989. p.1-18.
- 46 STJOHN, R. C.; DORINSKY P. M. Immunologic therapy for ARDS, septic shock, and multiple-organ failure. *Chest*, v. 103, p. 932-43, 1993.
- 47 STADNYK, A. W.; GAULDIE, J. The acute phase protein response during parasitic infection. *Immunol. Today*, v. 12, p. A7-12, 1991.
- 48 STEEL, D. M.; WHITEHEAD, A. S. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol. Today*, v. 15, p. 81-8, 1994.
- 49 STRASSMAN, G. et al. Evidence for the involvement of interleukin-6 in experimental cancer cachexia. *J. Clin. Invest.*, v. 89, p. 1681-4, 1992.
- 50 STYRT, B.; SUGARMAN, B. Antipyresis and fever. *Arch. Intern. Med.*, v. 150, p. 1589-97, 1990.
- 51 TILG, H. et al. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1b synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J. Exp. Med.*, v. 178, p. 1629-36, 1993.
- 52 TITUS, R. G.; SHERRY, B.; CERAMI, A. The involvement of TNF, IL-1 and IL-6 in the immune response to protozoan parasites. *Immunol. Today*, v. 12, 1991. p. A13-6.
- 53 VANE, J. R. Towards a better aspirin. *Nature*, v. 367, p. 215-6, 1994.
- 54 VOLANAKIS, J. E. Acute-phase proteins in rheumatic diseases. In: McCARTY, D. J.; KOOPMAN, W. J., eds. *Arthritis and allied conditions*. 12. ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993. p.469-78.
- 55 VOLTARELLI, J. C.; FALCÇO R. P. Febre: patogenia, fisiopatologia e significado clínico. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 17, p. 181-201, 1984.
- 56 VOLTARELLI, J. C.; STITES D. P. Immunological monitoring of bone marrow transplantation. *Diagn. Immunol.*, v. 4, p. 171-93, 1986.
- 57 VOLTARELLI, J. C.; GAROVOY, M. R. Graft-versus-host disease. In: GALLIN, J. I.; GOLDSTEIN, I. M.; SNY-DERMAN, R., eds. *Inflammation: basic principles and clinical correlates*. New York, Raven Press, 1988. p. 719-31.
- 58 VOLTARELLI, J. C. Imunoterapia de neoplasias sólidas e linfomatomatosas com interleucina-2 e células LAK. *Boletim, Rev. Soc. Bras. Hematol. e Hemot.*, v. 14, p. 32-40, 1992.
- 59 WEBER, D. J.; COHEN, M. S. The acutely ill patient with fever and rash. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E., DOLIN, R. eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 4 ed., New York, Churchill Livingstone, 1995. p. 549-61.
- 60 WEINSTEIN, L. Clinically benign fever of unknown origin: a personal retrospective. *Rev. Infect. Dis.*, v. 7, p. 692-9, 1985.
- 61 WEINBERGER, A.; KESLER, A.; PINKHAS, J. Fever in various rheumatic diseases. *Clin. Rheumatol.*, v. 3, p. 258-66, 1985.
- 62 YAMANISHI, K. et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent of exanthema subitum. *Lancet*, v. 1, p. 1065-7, 1988.
- 63 ZAMPRONIO, A. R. Efeitos "in vivo" e "in vitro" da indometacina, dexametasona e cicloheximida sobre a resposta febril, neutrofilia e redução dos níveis séricos de Fe e Zn induzidas em ratos por sobrenadantes de macrófagos estimulados por endotoxina de *E.coli*. Ribeirão Preto, 1993. 145 p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
- 64 ZAMPRONIO, A. R. et al. Interleukin-8 induces fever by a prostaglandin independent mechanism. *Am. J. Physiol.*, v. 266, p. R1670-4, 1994.